

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

Q P

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-41153

54. TÍTULO

METODOS PARA PRESERVAR EL TGF-BETA ENDOGENO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A01N 25/00

71. SOLICITANTE

MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY

DOMICILIO

EVANSVILLE, ESTADO DE INDIANA, E.U.A.

74. APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

CODIGO N°: 126-C

22. BOGOTÁ, D.C.,

24-05-2011
No
(FORMA P-10)

PETITORIO				
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-041153- -00000-0000 Fecha: 2011-04-04 15:31:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 55		
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL				
SOLICITUD DE:				
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad				
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II				
2 SOLICITANTE	Nombre: MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY. Dirección: 2400 W. Lloyd Expressway Nacionalidad o Domicilio: Evansville, Estado de Indiana, E.U.A Lugar de Constitución: E.U.A. Teléfono: Fax: E- mail:		IDENTIFICACION ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número _____	
	Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU Dirección: Carrera 13 No. 37 - 43 Piso 12 Teléfono: 285 7460 Fax: 285 9267 E- mail: info@castillograu.com		IDENTIFICACIÓN ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número 17.017.671 TP 2.978 de Bogotá del C.S.J	
3 REPRESENTANTE O APODERADO				
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Juan M. González; Dattatreya Banavara; John D. Alvey Dirección: 6533 Cheshire Drive; 4055 Country Place Drive; 10401 Knollsbrook Court Nacionalidad o Domicilio: Newburgh - Evansville, Estado de Indiana, E.U.A.			
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/061783</u> Fecha <u>Octubre 23, 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/048474 A1</u> Fecha <u>Abril 29, 2010</u>				
6 Título (54) <u>MÉTODOS PARA PRESERVAR EL TGF-BETA ENDÓGENO</u> _____ _____ _____				
7 Clasificación Internacional (51) <u>A01N 25/00</u>				
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	
	E.U.A.	Octubre 24, 2008	61/108,264	
	E.U.A.	Febrero 12, 2009	12/370,374	
9 Comprobante de pago No. <u>30308</u> Fecha _____				
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página				



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN

☒ Patente de Invención

☐ Patente modelo de utilidad

☐ PCT

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: A01N 25/00
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY
(30) Prioridad	(72) Interventor (es)
(31) No. Prioridad 61/108,264; 12/370,374	Juan M. González; Dattatreya Banavara; John D. Alvey
(32) Fecha Octubre 24, 2008; Febrero 12, 2009	
(33) País E.U.A.	(74) Apoderado (s) GERMAN CASTILLO GRAU
(54) Título MÉTODOS PARA PRESERVAR EL TGF-BETA ENDÓGENO	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha Octubre 23, 2009 No. de solicitud PCT PCT/US2009/061783	(87) Publicación internacional Fecha Fecha (Abril 29, 2010) No. Publicación WO 2010/048474 A1

Resumen reivindicación (es):

La presente invención va dirigida a un método de procesamiento y a la selección de ingredientes que retengan los niveles, la bioactividad, y/o la biodisponibilidad del TGF-β en un producto nutricional líquido.

PI02-F09 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0030308

Bogotá D.C., Abril 04 de 2011 - 14:34:07

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.

NI 800.098.704

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	378743724	04/04/2011	6.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-041153- -00000-0000

Fecha: 2011-04-04 15:31:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Abril 4 de 2011 - 14:34:08

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Tammy J. Welcher*
3. acting in the capacity of notary public in & for *Vanderburgh* County
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

CERTIFIED

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *fourth* day of *October, 2010*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2010 - 17527
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Todd Rokita

Todd Rokita
Indiana Secretary of State

Effective May 1, 2005 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

Castillo Grau & Associates

Law Offices
P.O. Box 251473
Bogotá, Colombia

FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

(1) MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY

domiciliado en (2) 2400 W. Lloyd Expressway, Evansville, Estado de Indiana, E.U.A.

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12 en Bogotá, D.C., Colombia como sus representantes con poder especial amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades Colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en primera o segunda instancia, la Obtención de Patentes de Invención, Registro de Marcas, de Diseños Industriales, de Nombres y Enseñas Comerciales, lo mismo que traspasos, extensiones, renovaciones, cambios de nombre y domicilio, registro de licencias de explotación y registro de licencias de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar la aplicación de medidas cautelares, aceptar en nuestro nombre y representación la Cesión de derechos de invención y de patente de invención que se nos haga por cualquier persona, abonar todos los impuestos cuotas y pagos determinados por la ley, recibir todos los documentos y valores, hacer el descargo respectivo, llenar cualesquiera de los requisitos, desistir, y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de presentarse oposiciones para que intervengan como demandantes o como demandados, con todas las demás facultades legales necesarias. Este poder comprende además las facultades de recibir, desistir, transigir, comprometer, revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales

Dado y firmado en (4)

Firma/Signature

Kofi B. Kwarteng, Assistant General Counsel & Assistant Secretary

Corporate Seal to be Affixed Mead Johnson Nutrition Company

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY

domiciled in (2) 2400 W. Lloyd Expressway, Evansville, Indiana, U.S.A.

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe Castillo-Gibsone

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in Bogotá, Colombia as our representatives with special ample and sufficient power to obtain from the offices and Colombian authorities, administrative, judicial and police, in first or in second instance, Patents of Invention, registration of Trade or Service Marks, Industrial Designs, of Commercial Names and Ensigns, as well as assignments, extensions, renewals, changes of names and addresses, registration of licences of exploitation and licences of use referring to said actions who are empowered to take before said authorities all of the necessary steps for the purposes indicated, to file applications, to formulate descriptions, corrections, protests, declarations, appeals and claims, apply for precautionary measures, to accept on our behalf and representation the assignment of rights on invention and titles of invention that may be given to us by any person, to pay all taxes, quotas and payments prescribed by law, to receive all the documents and proceeds giving the respective acquiescence or receipt, to fulfill any other requisites to desist and take in fact any other measures that may be deemed conducive to the safeguard of our interests, and in case oppositions are presented to intervene as plaintiff or defendant, with all necessary legal faculties. This power includes the faculties to receive, desist, compromise, transact, substitute it in all or in part, to revoke substitutions, to receive notifications and to appoint judicial or extra-judicial attorneys.

Given and signed in (4)

Evansville, Indiana, USA

DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

A los días del mes de de 2010
compareció personalmente ante mí, Notario
Público el/la señor(a)

A quien(es) doy fe de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s)
del documento que precede, declarando ante mí
que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

El Notario Público

.....
(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la(s) firma(s)
que antecede(n) y dice(n):

.....
es (son) auténtica(s); que el (los) signatario(s)
desempeña(n) el (los)

cargo(s) de

.....
de **MEAD JOHNSON NUTRITION
COMPANY**

que tiene(n) facultad para otorgar este poder; y
que dicha compañía está domiciliada en
Evansville, Estado de Indiana, E.U.A.

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

.....
Todos los hechos anteriores
haber examinado los documentos respectivos
de todo ello da fe.

Dado y firmado en.....

El Notario Público

(Con Apostilla)

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)

On this.....day of.....of..2010....
personally appeared before me, a Notary Public,

.....
to me known, and known to be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to
me that he(they) executed same for the uses
and purposes therein expressed.

Notary Public

.....
(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that
the preceding signature(s) reading . .

Kofi B. Kwarteng

.....
is (are) authentic; that the signor(s) at present
fill(s) the

post(s) of **Assistant General Counsel
and Assistant Secretary**

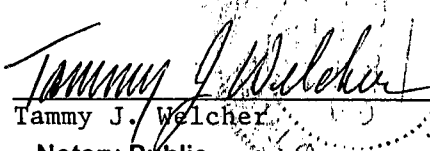
.....
of **MEAD JOHNSON NUTRITION
COMPANY**

and that he/she (they) is (are) empowered to
grant this power; and that said company is
domiciled in Evansville, Indiana, U.S.A.

and actually exists and is organized in
accordance with the laws of **Delaware, USA**

All the foregoing facts are known to the Notary
due to his/her having examined the respective
documents to which he/she, the Notary, attests.

Granted and signed
in.....**Evansville, Indiana USA**


Tammy J. Welcher
Notary Public

My Commission Expires: **August 15, 2015**
(With Apostille)

Resident of **Vanderburgh County, Indiana USA**

cf

DESCRIPCIÓN
MÉTODOS PARA PRESERVAR EL TGF-BETA ENDÓGENO
ANTECEDENTES

(1) Campo de la invención

[0001] La presente invención guarda relación en general con métodos para preservar la bioactividad del factor- β transformador del crecimiento (TGF- β) en productos nutricionales líquidos.

REVELACIÓN DE LA INVENCION

[0002] En pocas palabras, la presente invención va dirigida, en una modalidad, a un método para preparar un producto nutricional líquido que retiene la bioactividad del TGF- β . Las etapas involucran seleccionar uno o más ingredientes proteínicos que han sido sometidos a una carga de calor que comprende calor medio o menos; combinar los ingredientes proteínicos con todos los demás componentes del producto nutricional líquido para formar una lechada; someter la lechada a una presión de entre cerca de 17,23 MPa y cerca de 24,1 MPa a una temperatura de entre cerca de 55°C y cerca de 65°C durante cerca de 5 y cerca de 20 segundos; someter la lechada a una temperatura de entre cerca de 135°C y cerca de 150°C durante cerca de 1,5 y cerca de 15 segundos; y enfriar la lechada a una temperatura de menos de cerca de 8°C durante cerca de 30 minutos o menos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0003] Una revelación completa y habilitante de la presente invención, que incluye el mejor modo de realizarla dirigido a la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente, aparece en la especificación, la cual hace referencia a las figuras que se anexan, en las cuales:

[0004] La Figura 1 ilustra una modalidad de un método de la presente invención; y

[0005] La Figura 2 es un diagrama de barras que ilustra la bioactividad del sucedáneo de la leche materna para bebé producido de acuerdo con el nuevo proceso frente al sucedáneo de la leche materna para bebé producido de acuerdo con el proceso estándar.

MEJOR MANERA DE REALIZAR LA INVENCION

[0006] Ahora se hará referencia en detalle a las modalidades de la invención, uno o más ejemplos de las cuales aparecen más adelante. Cada ejemplo se da a manera de explicación de la invención, no como limitación de la invención. En efecto, será aparente para la persona medianamente versada en la técnica que se pueden hacer numerosas modificaciones y variaciones a la presente invención sin apartarse del espíritu o el alcance de la misma. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una modalidad, se puede usar en otra modalidad para dar todavía otra modalidad.

[0007] Así las cosas, se pretende que la presente invención cubra aquellas modificaciones y variaciones que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas y sus equivalentes. Otros objetos, características y aspectos de la presente invención se revelan o resultan evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. La persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente entenderá que el presente discusión es una descripción de modalidades ejemplares únicamente y no tiene por objeto limitar los aspectos más amplios de la presente invención.

[0008] Como quedó dicho arriba, la presente invención guarda relación en general con métodos para preservar la bioactividad del TGF- β en productos nutricionales líquidos. Las referencias relacionadas con tales métodos pueden incluir las patentes estadounidenses Nos. 7.057.016 o 6.057.430 otorgadas a Cerletti.

[0009] El factor beta transformador del crecimiento (TGF- β) es el nombre general con que se designa una familia de polipéptidos, cuyos miembros tienen actividades regulatorias multifuncionales. Tres isoformas de mamíferos reguladas de forma diferente (denominadas TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) desempeñan importantes papeles en multitud de procesos en el embrión en desarrollo, el bebé, el niño y el adulto. El TGF- β es una citocina homodimérica de 25 kDa de peso molecular de la que se sabe que intermedia funciones pleotrópicas tanto dentro del sistema inmunológico como sistémicamente. El TGF- β se expresa en varios tipos celulares en la mucosa intestinal que incluyen linfocitos, células epiteliales, macrófagos y células del estroma, así como por células T, neutrófilos, macrófagos, células epiteliales, fibroblastos, plaquetas, osteoblastos, osteoclastos y otros.

Además, el TGF- β se encuentra presente en la leche materna humana y puede tener influencia sobre múltiples aspectos de la salud y el desarrollo del bebé.

[00010] Los TGF- β se sintetizan como grandes proteínas precursoras que están compuestas por un pro-dominio amino-terminal, que comprende una secuencia de señales y un complejo asociado con la latencia y una subunidad carboxi-terminal madura. Los TGF- β biológicamente activos son homodímeros que están compuestos por dos subunidades maduras idénticas enlazadas por puentes disulfuro. La liberación del homodímero del TGF- β del complejo asociado con la latencia es necesaria para que el TGF- β pueda ejercer su actividad biológica sobre células diana. La naturaleza del complejo asociado con la latencia y los mecanismos responsables de la liberación del TGF- β son claves para entender la actividad biológica del TGF- β *in vivo*. En el intestino humano, esto se puede lograr merced a la acción de enzimas proteolíticas, extremos de pH, calor, calcio, y/o degradación mecánica.

[00011] Con base en los numerosos beneficios ofrecidos por el TGF- β , suele ser importante que el factor de crecimiento se encuentre presente en, o sea suplementado dentro de, diversos productos nutricionales líquidos. Por ejemplo, ciertas fuentes de proteínas en productos nutricionales pueden proporcionar una fuente de TGF- β . Como alternativa, si el producto nutricional mismo no contiene TGF- β , el factor de crecimiento se puede suplementar dentro del producto. Sin embargo, en cualquier caso resulta difícil retener la actividad biológica del TGF- β a través del proceso de manufactura de un producto nutricional líquido.

[00012] Los productos nutricionales líquidos estables en almacenamiento sin refrigeración típicamente se procesan usando un tratamiento de alta temperatura para destruir esporas bacterianas patógenas. En un proceso común de retorta se podría calentar el producto a 130°C durante 2,5 minutos, dependiendo del contenido de sólidos del producto nutricional. Como alternativa, se podría usar Ultra Alta Temperatura (UHT). La UHT calienta el producto hasta temperaturas en el intervalo de 135-150°C durante 1,5 a 15 segundos. El TGF- β , un compuesto bioactivo termolábil, a menudo no puede sobrevivir al proceso común de retorta requerido para la manufactura de productos nutricionales líquidos estables en el almacenamiento. Estos procesos suelen desnaturalizar en grado significativo la

estructura nativa del TGF- β , lo cual lo deja fisiológicamente inerte e incapaz de ser activado en el intestino humano.

[00013] Por tanto, el problema técnica que se pretende resolver por la presente invención es proporcionar métodos para preparar productos nutricionales líquidos de manera que el TGF- β y otros componentes termolábiles retengan su bioactividad y disponibilidad. En una modalidad, la presente invención va dirigida a un método de procesamiento y la selección de ingredientes que retengan los niveles, la bioactividad, y/o la biodisponibilidad del TGF- β en un producto nutricional líquido lácteo estable en almacenamiento sin refrigeración.

[00014] Antes de su llegada a cualquier planta de procesamiento, la manufactura de materias primas a base de leche, como la leche descremada en polvo (también conocida como leche desnatada en polvo), la proteína del suero en polvo, la leche condensada, las caseínas y otros, requiere de algún nivel de calentamiento para garantizar su seguridad. De acuerdo con la invención, las materias primas a base de leche se clasifican con base en los tratamientos térmicos acumulativos que han recibido, como se muestra en las Tablas 1 y 2. Dado que resulta difícil determinar el tipo de tratamiento calórico que la materia prima ha recibido antes de la inspección se miden los niveles de nitrógeno en la proteína del suero desnaturalizada (WPN) de la materia prima para obtener esa información. En la Tabla 1 se indican los parámetros de tratamiento generalmente aceptados y los niveles de WPN para la leche descremada en polvo.

Tabla 1. Temperaturas, tiempos y niveles aproximados de WPN para la leche descremada en polvo

	Calor bajo	Calor medio	Calor alto
Temperatura acumulativa del tratamiento con calor	70°C	70°C-78°C	88°C
Tiempo acumulativo del tratamiento con calor	2 min	20 min	30 min
Niveles de nitrógeno de las proteínas no desnaturalizadas del suero	6 mg/g o más	1,5 – 5,00 mg/g	1,5 mg/g o menos

[00015] El nivel de WPN en la leche descremada en polvo es la cantidad de proteínas no desnaturalizadas del suero presentes en la leche descremada en polvo expresada en miligramos de nitrógeno por gramo de leche descremada en polvo. En una modalidad particular, para determinar el nivel de WPN de una leche

descremada en polvo, la leche en polvo se puede rehidratar, calentar en una solución saturada de cloruro de sodio y filtrar. El filtrado entonces contiene las proteínas no desnaturalizadas del suero y las fracciones de nitrógeno no proteínico. El filtrado entonces se puede diluir en una solución salina saturada y acidificarlo y la solución se puede medir con espectrofotometría. La transmitancia obtenida se puede comparar con una curva estándar que traza los valores de nitrógeno de Kjeldahl de los estándares contra la transmitancia de esos estándares. Este método se conoce con el nombre de Prueba de Harland-Ashworth. En otras modalidades, se puede usar cualquier método conocido del estado de la técnica para determinar los niveles de WPN en la leche descremada en polvo.

[00016] Así las cosas, tal como se usa en este contexto, una leche descremada en polvo de “bajo calor” se define como aquella que contiene por lo menos cerca de 6 mg/g de WPN a su llegada para el procesamiento. La leche descremada en polvo de bajo calor probablemente ha experimentado la exposición a una temperatura de menos de cerca de 70°C durante aproximadamente 30 segundos a 5 minutos.

[00017] Una leche descremada en polvo de “calor medio” se define como aquella que contiene entre cerca de 1,51 mg/g y cerca de 5,99 mg/g de WPN a su llegada para el procesamiento. La leche descremada en polvo de “calor medio” probablemente ha experimentado la exposición a una temperatura en el intervalo de cerca de 70°C a 78°C durante aproximadamente 15 a 25 minutos.

[00018] Tal como se usa en este contexto, una leche descremada en polvo de “alto calor” se define como aquella que contiene cerca de 1,5 mg/g o menos de WPN a su llegada para el procesamiento. La leche descremada en polvo de “alto calor” probablemente ha experimentado exposición a una temperatura de por lo menos 88°C durante 30 minutos o más.

[00019] La Tabla 2 indica los parámetros de tratamiento y los niveles de WPN para la proteína del suero en polvo, que incluyen concentrado de proteínas del suero y aislado de proteínas del suero. Ver Mahmoud, et al., *Factors Affecting Measurement of Undenatured Whey Protein Nitrogen in Dried Whey by a Modified Harland-Ashworth Test*, J. Dairy Sci. 73:1694-1699 (1990).

Tabla 2. Temperaturas, tiempos y niveles aproximados de WPN para las proteínas del suero en polvo

	Calor bajo	Calor medio	Calor alto
Temperatura acumulativa del tratamiento con calor	63°C	70°C-78°C	91°C
Tiempo acumulativo del tratamiento con calor	30 min	20 min	30 min
Niveles de nitrógeno de las proteínas no desnaturalizadas del suero	14,5 mg/g o más	5,99 – 14,49 mg/g	6,0 mg/g o menos

[00020] Los niveles de WPN en la proteína del suero en polvo son más altos que los de la leche descremada en polvo estándar porque la composición de las proteínas del suero en las proteínas del suero en polvo, como un concentrado de proteínas del suero, que es de cerca de 50% de proteína, es por lo menos 6 a 7 veces más alta que en la leche descremada en polvo sobre una base seca. Como el método detecta la desnaturalización de las proteínas del suero, es de esperar que los resultados de la proteína del suero en polvo sean más altos que los resultados obtenidos con la leche descremada en polvo.

[00021] Así pues, tal como se usa en este contexto, una proteínas del suero en polvo “de bajo calor” se define como aquella que contiene por lo menos cerca de 14,5 mg/g de WPN a su llegada para el procesamiento. La proteína del suero en polvo “de bajo calor” probablemente ha experimentado exposición a una temperatura de menos de cerca de 63°C durante aproximadamente 30 segundos a 30 minutos.

[00022] Una proteína del suero en polvo “de calor medio” se define como aquella que contiene entre cerca de 5,99 mg/g y cerca de 14,49 mg/g de WPN a su llegada para el procesamiento. La proteína del suero en polvo “de calor medio” probablemente ha experimentado exposición a una temperatura en el intervalo de cerca de 70°C a 78°C durante aproximadamente 15 a 25 minutos.

[00023] Tal como se usa en este contexto, una proteína del suero en polvo “de calor alto” se define como aquella que contiene cerca de 6,0 mg/g o menos de WPN a su llegada para el procesamiento. La proteína del suero en polvo “de calor alto” probablemente ha experimentado exposición a una temperatura de por lo menos 91°C durante 30 minutos o más.

14

[00024] La selección de ingredientes de acuerdo con la invención es importante porque los niveles de tratamiento calórico tienen impacto sobre las propiedades fisicoquímicas de una fuente de proteínas así como su valor en el procesamiento de alimentos. La desnaturalización de las proteínas del suero inducida por calor hace que ellas interactúen con la superficie de micelas de caseína. Esta desnaturalización proporciona mayor estabilidad térmica a la caseína de la leche durante la manufactura de los sucedáneos líquidos de la leche. No obstante, este proceso también desnaturaliza varios componentes bioactivos presentes en la leche, como factores de crecimiento del estilo del TGF- β .

[00025] En una modalidad de la presente invención, el método comprende la selección particular del material proteínico de acuerdo con la carga de calor recibida durante su manufactura y los procesos térmicos aplicados al producto nutricional durante el procesamiento.

[00026] En una modalidad, la selección de materiales proteínicos para el producto nutricional incluye una fuente de leche descremada en polvo. En esta modalidad, la fuente de leche descremada en polvo puede tener un WPN de más de cerca de 1,5 mg/g. En otra modalidad, la fuente de leche descremada en polvo puede tener un WPN de más de cerca de 2,0 mg/g. En otra modalidad, la fuente de leche descremada en polvo puede tener un WPN de más de cerca de 3,0 mg/g. En otra modalidad, la fuente de leche descremada en polvo puede tener un WPN de más de cerca de 4,0 mg/g. Todavía en otra modalidad, la fuente de leche descremada en polvo puede tener un WPN de más de cerca de 5,0 mg/g. En una modalidad particular la fuente de leche descremada en polvo puede tener un WPN de más de cerca de 6,0 mg/g.

[00027] En algunas modalidades, la fuente de leche descremada en polvo puede tener un WPN de entre cerca de 3 mg/g y cerca de 10 mg/g. En algunas modalidades, la leche descremada en polvo contiene un nivel de WPN de cerca de 1,5 mg/g y cerca de 8 mg/g. Todavía en otras modalidades, la leche descremada en polvo contiene un nivel de WPN de entre cerca de 5 mg/g y cerca de 8 mg/g. Aunque los niveles de WPN se clasifican aquí de acuerdo con calor bajo, medio y alto, se entenderá que a la leche descremada en polvo de "calor medio" que tiene un nivel de WPN más cercano y de cerca de 5,99 mg/g que de cerca de 1,5 mg/g puede tener mayores cantidades de TGF- β endógeno presentes en su interior.

[00028] En otra modalidad, la selección de materiales proteínicos para el producto nutricional incluye una fuente de proteínas del suero en polvo. En esta modalidad, las proteínas del suero en polvo se pueden seleccionar de entre el grupo compuesto por suero dulce, suero desmineralizado, concentrado de proteínas del suero, aislado de proteínas del suero y combinaciones de los mismos. En todas las modalidades, la fuente de proteínas del suero en polvo ha recibido calor medio, bajo o ninguno. Así pues, en una modalidad, las proteínas del suero en polvo pueden tener un WPN de más de cerca de 6,0 mg/g. En otra modalidad, las proteínas del suero en polvo pueden tener un WPN de más de cerca de 8,0 mg/g. Todavía en otra modalidad, las proteínas del suero en polvo pueden tener un WPN de más de cerca de 10,0 mg/g. En una modalidad adicional, las proteínas del suero en polvo pueden tener un WPN de más de cerca de 12,0 mg/g. Todavía en otra modalidad adicional, las proteínas del suero en polvo pueden tener un WPN de más de cerca de 14,0 mg/g. En una modalidad particular, las proteínas del suero en polvo pueden tener un WPN de más de cerca de 14,5 mg/g.

[00029] En algunas modalidades, las proteínas del suero en polvo pueden tener un WPN de entre cerca de 6 mg/g y cerca de 15 mg/g. En algunas modalidades, las proteínas del suero en polvo contienen un nivel de WPN de cerca de 10 mg/g y cerca de 20 mg/g. Todavía en otras modalidades, las proteínas del suero en polvo contienen un nivel de WPN de entre cerca de 12 mg/g y cerca de 15 mg/g. Aunque los niveles de WPN se clasifican aquí de acuerdo con calor bajo, medio y alto, se entenderá que una proteína del suero en polvo "de calor medio" que tiene un nivel de WPN más cercano a cerca de 14,5 mg/g que de cerca de 6,0 mg/g puede tener mayores cantidades de TGF- β endógeno presentes en su interior.

[00030] En otra modalidad, la selección de materiales proteínicos para el producto nutricional incluye una fuente de caseína seleccionada de entre el grupo compuesto por leche entera en polvo, concentrado de proteínas de la leche, aislado de proteínas de la leche y combinaciones de los mismos. En cada modalidad, la fuente de caseína ha sido seleccionada con base en una historia de tratamiento calórico mínimo. Al minimizar la cantidad de calor aplicada a los materiales proteínicos, el TGF- β se puede proteger mejor y puede sobrevivir al proceso de UHT durante la manufactura del producto. El TGF- β en materiales del suero es más sensible a la desnaturalización por calor que el TGF- β presente en

los ingredientes que contienen caseína. Esto por lo general se atribuye a un efecto protector que las caseínas ejercen sobre el componente bioactivo.

[00031] En algunas modalidades, las fuentes de proteínas tanto del suero como de la caseína se utilizan en el producto nutricional.

[00032] Antes de la presente invención, la persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente no habría seleccionado materias primas que tienen los niveles de WPN que aquí se reivindican. La persona medianamente versada en la técnica creería que el procesamiento con calor de un producto nutricional líquido destruiría cualquier actividad de TGF- β en los ingredientes. Según esto, no habría motivación para seleccionar una materia prima de calor bajo o medio. Además, la selección de materias prima de alto calor en realidad era preferida antes de la presente invención debido al hecho de que la desnaturalización de las proteínas por medio de técnicas de manufactura con alto calor arrojó un producto final que tenía menos espuma que el que tenía las proteínas sin desnaturalizar. Los inventores han descubierto para su sorpresa que al seleccionar ingredientes que tienen niveles de WPN como los aquí reivindicados y al administrar las etapas de procesamiento reivindicadas, los niveles y la actividad del TGF- β endógeno se pueden retener en el producto final.

[00033] En una modalidad de la invención, los ingredientes proteínicos se seleccionan con base en el tratamiento calórico de su manufactura y se combinan con todos los demás componentes del producto nutricional líquido para formar una lechada. En algunas modalidades, la lechada primero se pasteuriza. La pasteurización se puede llevar a cabo a una temperatura de cerca de 70°C y cerca de 75°C durante aproximadamente 5 a 25 segundos. En otras modalidades, la pasteurización se puede llevar a cabo a una temperatura de cerca de 72°C durante aproximadamente 10-20 segundos. Todavía en otras modalidades, la pasteurización se puede llevar a cabo a una temperatura de cerca de 72°C durante aproximadamente 15 segundos.

[00034] Esta lechada entonces se homogeniza. La etapa de homogenización se puede llevar a cabo a una presión de entre cerca de 17,2 MPa y 24,1 MPa. En otras modalidades, la presión puede ser de cerca de 20,7 MPa. El intervalo de temperatura puede ser de entre cerca de 55°C y cerca de 65°C para la etapa de

homogenización. La etapa de homogenización, en una modalidad, puede tener lugar durante cerca de 5 a 20 segundos. En una modalidad particular, la etapa de homogenización se lleva a cabo a una presión de cerca de 20,7 MPa y una temperatura en el intervalo de cerca de 55°C y cerca de 65°C durante cerca de 5 a 20 segundos.

[00035] La emulsión homogenizada entonces se trata con UHT. En una modalidad, el tratamiento de UHT se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de cerca de 135°C y cerca de 150°C. En otras modalidades, el tratamiento de UHT se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de cerca de 141°C y cerca de 145°C. El tratamiento de UHT puede tener lugar durante cerca de 1,5 a 15 segundos. En una modalidad particular, el tratamiento de UHT se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de cerca de 141°C y cerca de 145°C durante aproximadamente 5 segundos.

[00036] El proceso entonces involucra una etapa de enfriamiento rápido. En esta etapa, el producto se puede enfriar hasta una temperatura de menos de cerca de 8°C. La etapa de enfriamiento puede tener lugar en menos de cerca de 30 minutos.

[00037] Después de que el producto ha sido enfriado, el producto puede ser llenado asépticamente en el formato deseado para dar un producto lácteo estable en almacenamiento sin refrigeración que tiene niveles activos de TGF- β en su interior.

[00038] En una modalidad alterna del método, la lechada se puede procesar usando tecnología de procesamiento a alta presión, bajo una combinación de presión en el intervalo de cerca de 400 MPa y cerca de 600 MPa y una temperatura en el intervalo de cerca de 60°C y cerca de 80°C durante cerca de 1 a 3 minutos. Este material procesado a alta presión se puede homogenizar y tratar adicionalmente con UHT, si es necesario, como se dijo arriba. Esta modalidad alternativa de alta presión permite que el producto nutricional retenga su bioactividad de TGF- β . El material tratado a alta presión también se puede combinar con uno o todos los procesos anteriores para obtener un producto estable en almacenamiento que tiene TGF- β activo y otros compuestos bioactivos.

[00039] En una modalidad particular, que se muestra en la Fig. 1, uno o más ingredientes de calor bajo o medio se pueden bombear a través de un sistema de filtración de flujo cruzado, como un filtro cerámico de 0,14 micras. Estos ingredientes pueden comprender ingredientes líquidos del suero, o concentrados reconstituidos de proteínas del suero, opcionalmente a pH bajo. El retenido se puede mezclar con otros ingredientes necesarios para el producto nutricional. La mezcla del retenido entonces se puede procesar con calor y transferir a un tanque de producto aséptico a granel. El permeado de la etapa de filtración de flujo cruzado de arriba se puede bombear de nuevo a través de otro sistema de filtración de flujo cruzado, como un filtro de membrana de espiral enrollado de 0,20 micras. El permeado resultante se puede dosificar asépticamente dentro del producto tratado con calor y empacar asépticamente para dar un producto estable en el almacenamiento.

[00040] En algunas modalidades, el proceso inventivo se usa para producir productos líquidos estables en almacenamiento sin refrigeración. Sin embargo, el proceso también se puede usar para producir productos refrigerados. En una modalidad, el método se puede modificar con el fin de suplementar los niveles endógenos de TGF- β presente en las materias primas seleccionadas.

[00041] En algunas modalidades, el producto nutricional puede ser un sucedáneo de la leche materna para bebé. Tal como se usa en este contexto, el término "bebé" significa una persona de no más de 12 meses de edad. El término "sucedáneo de la leche materna para bebé" se aplica a una composición en forma líquida o en polvo cuya finalidad de uso, cuando sea necesario, es sustituir a la leche humana (sustituto de la leche materna) y satisfacer los requerimientos nutricionales normales de los bebés. En una modalidad separada, el producto nutricional puede ser un enriquecedor de la leche humana, es decir, una composición que se le añade a la leche humana con el fin de reforzar el valor nutricional de la misma. Como enriquecedor de la leche humana, la composición inventiva puede estar en forma de polvo o líquido. En otra modalidad, el producto nutricional de la invención puede ser un sucedáneo de la leche materna para seguimiento. El término "sucedáneo de la leche materna para seguimiento" tal como se usa en este contexto se refiere a alimentos que tienen por objeto servir como la parte líquida de la dieta de ablactación del bebé del 6º mes de vida en adelante y para niños pequeños. Tal como se usa en este contexto, el término

“niño pequeño” o “niños pequeños” significa personas de la edad de más de 12 meses hasta la edad de tres años. Todavía en otra modalidad, el producto nutricional de la invención puede ser una composición nutricional para niños. Los términos “niño” o “niños”, tal como se usan en este contexto, significan personas por encima de los 3 años de edad y antes de la adolescencia. Todavía en otra modalidad, el producto nutricional de la invención puede ser una leche para la etapa de crecimiento. El término “leche para la etapa de crecimiento” se refiere a una amplia categoría de bebidas enriquecidas a base de leche cuya finalidad de uso es ser parte de una dieta diversa con el fin de apoyar el crecimiento y el desarrollo normales de niños de 1 a 6 años de edad.

[00042] En algunas modalidades, la composición es un producto acidificado. Tal como se usa en este contexto, el término “producto acidificado” se refiere a una composición nutricional que tiene un pH de equilibrio final de 4,6 o menos y una actividad de agua de más de 0,85. Todavía en otra modalidad, el producto nutricional puede ser un alimento medicinal. El término “alimento medicinal” se define como un alimento que está formulado para ser consumido o administrado por vía enteral bajo la supervisión de un médico y que tiene por objeto el manejo nutricional específico de una enfermedad o padecimiento para los cuales se establecen requisitos nutricionales distintivos, con base en principios científicos reconocidos, mediante evaluación médica. En general, para que un alimento se considere medicinal, un producto tiene que, como mínimo, cumplir los siguientes criterios: el producto tiene que ser un alimento para alimentación oral o por sonda; el producto tiene que estar etiquetado para el manejo nutricional de un trastorno médico específico, enfermedad o padecimiento para el cual existen requisitos nutricionales distintivos; y el producto tiene que tener como finalidad de uso estar bajo supervisión médica.

[00043] Los productos nutricionales de la invención pueden proporcionar soporte nutricional mínimo, parcial o total. Las composiciones pueden ser suplementos nutricionales o reemplazos de comidas. En algunas modalidades, las composiciones pueden ser administradas en conjunto con un alimento o composición nutricional. En esta modalidad, las composiciones se pueden o bien entremezclar con el alimento u otras composiciones nutricionales antes de la ingestión por el sujeto o bien ser administradas al sujeto ya sea antes o después de la ingestión de un alimento o composición nutricional. Las composiciones

20

pueden ser administradas a bebés pretérmino que reciben sucedáneos de la leche materna para bebé, leche materna, un enriquecedor de la leche humana, o combinaciones de los mismos.

[00044] Las composiciones pueden, pero esto no es necesario, ser nutricionalmente completas. La persona medianamente versada en la técnica reconocerá que el concepto “nutricionalmente completas” varía dependiendo de un número de factores que incluyen, pero sin limitaciones, edad, estado clínico y régimen alimenticio del sujeto al cual se le está aplicando el término. En general, “nutricionalmente completa” significa que la composición nutricional de la presente invención proporciona cantidades adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía requeridos para crecimiento normal. Cuando se aplica a los nutrientes, el término “esencial” se refiere a cualquier nutriente que no puede ser sintetizado por el organismo en cantidades suficientes para el crecimiento normal y para mantener la salud y que en consecuencia se tiene que suministrar con la dieta. El término “condicionalmente esencial” cuando se aplica a los nutrientes significa que el nutriente tiene que ser suplido por la dieta en condiciones en las cuales las cantidades adecuadas del compuesto precursor no están disponibles en el organismo para que tenga lugar la síntesis endógena.

[00045] La composición que es “nutricionalmente completa” para el bebé pretérmino, por definición, proporciona cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía requeridos para el crecimiento del bebé pretérmino. La composición que es “nutricionalmente completa” para el bebé a término, por definición, proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía requeridas para crecimiento del bebé a término. La composición que es “nutricionalmente completa” para un niño, por definición proporcionará cantidades cualitativa y cuantitativamente adecuadas de todos los carbohidratos, lípidos, ácidos grasos esenciales, proteínas, aminoácidos esenciales, aminoácidos

condicionalmente esenciales, vitaminas, minerales y energía requeridas para crecimiento de un niño.

[00046] Si el producto nutricional es un sucedáneo de la leche materna para bebé o suplemento de leche humana, puede ser un producto para un bebé de término, un bebé pretérmino, un bebé de bajo peso al nacer, un bebé de muy bajo peso al nacer, o un bebé de peso extremadamente bajo al nacer. Tal como se usa en este contexto, el término "de término" se refiere a bebés nacidos después de cerca de 37 semanas de gestación hasta 42 semanas gestación pero menos de 1 mes de edad. El término "bebé de término" o "bebé" tal como se usa en este contexto se refiere a un bebé de menos de doce meses de edad. Tal como se usan en este contexto, los términos "pretérmino" o "bebé pretérmino" incluyen bebés nacidos antes y cerca de 37 semanas de gestación. Tal como se usa en este contexto, el término "bajo peso al nacer" o "bebé de bajo peso al nacer" son aquellos bebés que pesan entre cerca de 1,5 y cerca de 2,5 kg al nacer. Los "bebés de muy bajo peso al nacer" son aquellos que pesan menos de cerca de 1,5 y cerca de 1,0 kg al nacer. El "peso extremadamente bajo al nacer" o "bebés de peso extremadamente bajo al nacer" son aquellos que pesan menos de 1,0 kg al nacer.

[00047] En ciertas modalidades, el producto nutricional formado a través del método de la invención puede ser administrado por vía enteral o por vía parenteral. Tal como se usa en este contexto, "enteral" significa a través de o dentro del tracto gastrointestinal o digestivo y "administración enteral" incluye alimentación oral, alimentación intragástrica, alimentación transpilórica, o cualquier otra introducción dentro del tracto digestivo. El término "por vía parenteral" significa tomado dentro del organismo o administrado por una vía diferente del tracto digestivo, como en inyección intravenosa o intramuscular.

[00048] En una modalidad, la cantidad de lípidos o grasa en la composición puede variar entre cerca de 4 y cerca de 7 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de grasa puede variar entre cerca de 5 y cerca de 6 g/100 kcal. En una modalidad adicional, la cantidad de grasa puede variar entre cerca de 5,3 y cerca de 5,6 g/100 kcal. Todavía en otra modalidad, la cantidad de grasa puede variar entre cerca de 5,4 y cerca de 5,9 g/100 kcal. Todavía en otra modalidad, la cantidad de grasa puede variar entre cerca de 5,5 y cerca de 5,7 g/100 kcal. Las fuentes adecuadas de lípidos para practicar la presente invención pueden ser cualesquiera

AV

de las conocidas o usadas en la técnica, que incluyen, pero sin limitaciones, fuentes animales, p.ej., grasa de la leche, mantequilla, grasa de la mantequilla, lípidos de la yema de huevo; fuentes marinas, como aceites de pescado, aceites marinos, aceites de célula única; aceites vegetales y de plantas, como aceite de maíz, aceite de canola, aceite de girasol, aceite de soya, palmoleína, aceite de coco, aceite de girasol alto en ácido oleico, aceite de onagra, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de linaza, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo alto en ácido oleico, estearina de palma, aceite de semilla de palma, aceite de germen de trigo; aceites con triglicéridos de cadena mediana y emulsiones y ésteres de ácidos grasos; y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00049] En una modalidad de la invención, la cantidad de proteína en la composición puede variar entre cerca de 1 y cerca de 5 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de proteína puede ser entre cerca de 1,8 y cerca de 2,5 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de proteína puede ser entre cerca de 2,0 y cerca de 2,2 g/100 kcal. En una modalidad, la cantidad de proteína puede ser de cerca de 2,1 g/100 kcal. Las fuentes de proteínas de la leche bovina útiles en la práctica la presente invención incluyen, pero sin limitaciones, proteínas de la leche en polvo, concentrados de proteínas de la leche, aislados de proteínas de la leches, sólidos de la leche descremada, leche descremada, leche descremada en polvo, proteínas del suero, aislados de proteínas del suero, concentrados de proteínas del suero, suero dulce, suero ácido, caseína, caseína ácida, caseinato (p.ej. caseinato de sodio, caseinato de sodio y calcio, caseinato de calcio) y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00050] En una modalidad de la invención, las proteínas se suministran como proteínas intactas. En otras modalidades, las proteínas se suministran como a combinación de tanto de proteínas intactas como de proteínas parcialmente hidrolizadas, con un grado de hidrólisis de entre cerca de 4% y 10%. Todavía en otra modalidad, la fuente de proteínas se puede suplementar con péptidos que contienen glutamina.

[00051] En una modalidad particular de la invención, la proporción suero: caseína es similar a la que se encuentra en la leche materna humana. En una modalidad, la fuente de proteínas comprende entre cerca de 40% y cerca de 70% proteínas del suero. En otra modalidad, la fuente de proteínas puede comprender entre

27

cerca de 30% y cerca de 60% de caseínas. En una modalidad, la fuente de proteínas puede comprender entre cerca de 40% y cerca de 70% proteínas del suero y entre cerca de 30% y cerca de 60% de caseínas.

[00052] La cantidad de carbohidrato en la composición de la invención, en una modalidad, puede variar entre cerca de 8 y cerca de 12 g/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de carbohidrato puede variar entre cerca de 10,5 a 11 g/100 kcal. En una modalidad particular, la cantidad de carbohidrato puede ser de cerca de 10,6 g/100 kcal. Las fuentes de carbohidrato pueden ser cualesquiera de las conocidas o usadas en la técnica, p.ej., lactosa, fructosa, glucosa, jarabe de maíz, sólidos del jarabe de maíz, maltodextrinas, sacarosa, almidón, sólidos del jarabe de arroz, almidón de arroz, almidón de maíz modificado, almidón de yuca modificado, harina de arroz, harina de soya y combinaciones de los mismos.

[00053] En una modalidad particular, el componente carbohidrato puede estar compuesto por 100% de lactosa. Todavía en otra modalidad, el componente carbohidrato comprende entre cerca de 0% y 60% de lactosa. En otra modalidad, el componente carbohidrato comprende entre cerca de 15% y 55% de lactosa. Todavía en otra modalidad, el componente carbohidrato comprende entre 20% y 30% de lactosa. En estas modalidades, la fuente remanente de carbohidrato puede estar provista por una o más de las conocidas del estado de la técnica que incluyen, pero sin limitaciones, las previamente reveladas como apropiadas para la práctica de la presente invención.

[00054] La composición nutricional de la presente invención opcionalmente puede incluir una o más de las siguientes vitaminas o derivados de las mismas, que incluyen, pero sin limitaciones, biotina, trituración de biotina, vitamina B₁ (p.ej., tiamina, pirofosfato de tiamina, clorhidrato de tiamina, trifosfato de tiamina, mononitrato de tiamina), vitamina B₂ (p.ej., riboflavina, mononucleótido de flavina, flavina adenina dinucleótido, lactoflavina, ovoflavina, riboflavina sódica, riboflavina-5'-fosfato), vitamina B₃ (p.ej., niacina, ácido nicotínico, nicotinamida, niacinamida, nicotinamida adenina dinucleótido, nicotinamida mononucleótido, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, ácido piridin-3-carboxílico, precursor de la vitamina B₃ triptófano), ácido fólico (p.ej., folato, folacina, ácido pteroilglutámico, ácido pteroilmonoglutámico, pteroilmonoglutamatos), ácido pantoténico (p.ej., pantotenato, pantenol, pantotenato de calcio), vitamina B₆ (p.ej., clorhidrato de

224

- 17 -

piridoxina, piridoxina, piridoxina-5'- fosfato, piridoxal, pridoxal-5'fosfato, piridoxamina, piridoxamina-5'-fosfato, glucósido de piridoxina), vitamina B₁₂ (p.ej., cobalamina, metilcobalamina, desoxiadenosilcobalamina, cianocobalamina, hidroxicobalamina, adenosilcobalamina, 5'- desoxiadenosilcobalamina), vitamina C (p.ej., ácido ascórbico, ácido dehidroascórbico, ácido L-ascórbico, L-ascorbato de sodio, L-ascorbato de calcio, palmitato de ascorbilo), vitamina A (p.ej., retinol, retinal, ácido retinoico, palmitato de vitamina A, acetato de retinilo, palmitato de retinilo, ésteres del palmitato de retinilo, ésteres de retinilo, ésteres de retinol), β-caroteno, α-caroteno, vitamina D (p.ej., vitamina D₃, calciferol, colecalciferol, dihidroxivitamina D, 1,25- dihidroxicolecalciferol, 7-dehidrocolesterol, ergocalciferol), colina (p.ej., cloruro de colina, bitartrato de colina, lisofosfatidilcolina), vitamina E (p.ej., acetato de vitamina E, tocoferil acetato de vitamina E, α-tocoferol, acetato de α-tocoferol, succinato de α-tocoferol, nicotinato de α-tocoferol, ésteres de α-tocoferol, RRR-α-tocoferol, acetato de RRR-α-tocoferol, succinato de RRR-α-tocoferol, acetato de dL-α-tocoferilo, succinato de dL-α-tocoferilo, dL-α-tocoferol, acetato de dL-α-tocoferol, succinato de dL-α-tocoferol, γ-tocoferol), vitamina K (p.ej., vitamina K₁ fitonadiona, vitamina K₂, vitamina K₃, menadiona, menaquinona, menaquinona-7, menaquinona-4, menaquinona-8, menaquinona-8H, menaquinona-9, menaquinona-9H, menaquinona-10, menaquinona-11, menaquinona-12, menaquinona-13, filoquinona, naftoquinona, 2',3'-dihidrofiloquinona), carnitina, L-carnitina, inositol, taurina y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00055] La composición nutricional de la presente invención opcionalmente puede incluir uno o más de los siguientes minerales o derivados de los mismos, que incluyen, pero sin limitaciones, boro, calcio, acetato de calcio, aspartato de calcio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, malato citrato de calcio, D-sacarato de calcio, gluconato de calcio, gluconato calcio monohidratado, glicerol fosfato de calcio, lactato de calcio, fosfato de calcio, propionato de calcio, sulfato de calcio, cloro, cromo, cloruro de cromo, picolinato de cromo, cromo trivalente, cobre, gluconato de cobre, sulfato cúprico, flúor, yoduro, yodo, yodato de calcio, yoduro cuproso, yodato de potasio, yoduro de potasio, hierro, hierro trituración, hierro elemental, sulfato ferroso heptahidratado, hierro carbonil, hierro férrico, gluconato ferroso, glicina sulfonato ferroso, hierro ferroso, fumarato ferroso, ortofosfato férrico, hierro polisacárido, magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, fosfato de magnesio, estearato de

magnesio, sulfato de magnesio, manganeso, acetato de manganeso, cloruro de manganeso, sulfato de manganeso monohidratado, molibdeno, molibdato de sodio, molibeno anhidro, fósforo, potasio, acetato de potasio, bicarbonato de potasio, cloruro de potasio, citrato de potasio, hidróxido de , fosfato de potasio, selenio, selenato, selenito trituración, docusato de sodio, azufre, sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, selenito de sodio, sulfato de sodio, sulfato inorgánico, zinc, gluconato de zinc, óxido de zinc, sulfato de zinc, sulfato de zinc monohidratado y cualesquiera combinaciones de los mismos. Los derivados ejemplares no limitantes de minerales compuestos incluyen sales, sales alcalinas, polisacáridos, ésteres, minerales elementales y quelatos de cualquier mineral compuesto.

[00056] En algunas modalidades de la invención, la fuente de calcio suplementario en la composición nutricional comprende gluconato de calcio solo o en combinación con una fuente de calcio seleccionada de entre el grupo compuesto por lactato de calcio, sulfato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, fosfato de calcio, D-sacarato de calcio, aspartato de calcio, propionato de calcio y combinaciones de los mismos. En una modalidad particular de la invención, la única fuente suplementaria de calcio en la composición nutricional comprende gluconato de calcio.

[00057] En una modalidad separada, la composición de la invención pueden comprender una composición nutricional para niños suministrada como una leche para la etapa de crecimiento. Dicha invención puede tener un tamaño estándar de ración de 200 mL, que da entre cerca de 60 a 75 kcal/100 mL de energía, con una ingestión recomendada de dos a tres raciones por día. En tal modalidad, las cantidades y tipos de proteínas, lípidos y carbohidratos pueden variar. Las proteínas pueden comprender entre cerca de 2,5 a 3,75 g/100 kcal, los carbohidrato entre cerca de 11 y cerca de 16,5 g/100 kcal y los lípidos comprender entre cerca de 2,2 y cerca de 4,4 g/100 kcal. Las fuentes de carbohidrato pueden ser cualesquiera de las conocidas o usadas en la técnica como apropiadas para composiciones nutricionales, que incluyen pero sin limitaciones las aquí reveladas. En una modalidad, las fuentes de carbohidrato para usar en la leche para la etapa de crecimiento pueden incluir, pero sin limitaciones, maltodextrinas, fructosa, lactosa, prebióticos, almidón resistente, almidón y cualesquiera combinaciones de los mismos. En una modalidad, menos de 10% de energía por ración de la leche para la etapa de crecimiento puede provenir de azúcares seleccionados de entre

26

- 19 -

el grupo compuesto por: azúcar blanca (glucosa), azúcar morena, jarabe de maíz, sólidos del jarabe de maíz, jarabe de maíz alto en fructosa, jarabe de malta, jarabe de arce, fructosa líquida, melaza, miel, dextrosa anhidra y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00058] Cuando la vitamina A se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en un intervalo de cerca de 1 y cerca de 150 µg/ración. En otra modalidad, la vitamina A puede estar presente en cantidades que fluctúan entre cerca de 57 y cerca de 65 µg/ración. Cualquier fuente de vitamina A conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de vitamina A para usar en la leche para la etapa de crecimiento pueden incluir fuentes de vitamina A preformada, como acetato de retinilo, palmitato de retinilo, retinol y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00059] Cuando la Vitamina C se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de cerca de 0,1 y cerca de 10 mg/ración. En otra modalidad, la vitamina C puede estar presente en el nivel de 5 mg/ración. Cualquier fuente de vitamina C conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de vitamina C para usar en la leche para la etapa de crecimiento incluyen ácido L-ascórbico, L-ascorbato de sodio, L-ascorbato de calcio, palmitato de ascorbilo y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00060] Cuando la tiamina se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de cerca de 0,01 y cerca de 0,5 mg/ración. En otra modalidad, la tiamina puede estar presente en el intervalo de 0,05 y cerca de 0,15 mg/ración. Todavía en otra modalidad, la tiamina puede estar en el intervalo de 0,08 a 0,10 mg/ración. Cualquier fuente de tiamina conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de tiamina para usar en la leche para la etapa de crecimiento incluyen

27

clorhidrato de tiamina, mononitrato de tiamina y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00061] Cuando la riboflavina se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de cerca de 0,01 y cerca de 0,5 mg/ración. En otra modalidad, la riboflavina puede estar presente en el intervalo de 0,05 y cerca de 0,15 mg/ración. Todavía en otra modalidad, la riboflavina puede estar en el intervalo de 0,08 a 0,10 mg/ración. Cualquier fuente de riboflavina conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de riboflavina para usar en la leche para la etapa de crecimiento incluyen riboflavina libre, riboflavina sódica, riboflavina-5'fosfato y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00062] Cuando la vitamina B₆ se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de cerca de 0,01 y cerca de 0,5 mg/ración. En otra modalidad, la vitamina B₆ puede estar presente en el intervalo de 0,05 y cerca de 0,15 mg/ración. Todavía en otra modalidad, el nivel de vitamina B₆ puede estar en el intervalo de 0,08 a 0,10 mg/ración. Cualquier fuente de vitamina B₆ conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de vitamina B₆ para usar en la leche para la etapa de crecimiento incluyen clorhidrato de piridoxina, piridoxina-5'-fosfato y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00063] Cuando el folato se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de 5 a 50 µg/ración. En otra modalidad, el contenido de folato puede ser de 10 a 40 µg/ración. Todavía en otra modalidad, el contenido de folato puede estar dentro del intervalo de 20 a 35 µg/ración. Cualquier fuente de folato conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, la fuente de folato para usar en la leche para la etapa de crecimiento es ácido fólico.

[00064] Cuando la vitamina D se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de 0,1 y cerca de 2 µg/ración. Todavía en otra modalidad, el contenido de vitamina D de la leche para la etapa de crecimiento puede ser de 0,5 a 1 µg/ración. Cualquier fuente de vitamina D conocido del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la presente invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de vitamina D para usar en la leche para la etapa de crecimiento incluyen colecalciferol, ergocalciferol y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00065] Cuando el calcio se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, calcio total puede estar presente en el intervalo de cerca de 165 y cerca de 300 mg/ración. En otra modalidad, el nivel de calcio total en la leche para la etapa de crecimiento puede proporcionarse en el intervalo de cerca de 180 a 250 mg/ración. Cualquier fuente de calcio conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la presente invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición.

[00066] Cuando el hierro se proporciona en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de 0,1 a 2,2 mg/ración. En otra modalidad, el hierro puede estar presente en el intervalo de 0,5 a 1,8 mg/ración. Todavía en otra modalidad, el nivel de hierro suministrado en la leche para la etapa de crecimiento puede estar en el intervalo de 1,0 a 1,4 mg/ración. Cualquier fuente de hierro conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la presente invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de hierro para usar en la leche para la etapa de crecimiento incluyen sulfato ferroso, fumarato ferroso y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00067] Cuando el zinc se proporciona en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de 0,2 a 1,5 mg/ración. En otra modalidad, el zinc puede estar presente en el intervalo de 0,5 a 1,0 mg/ración. Cualquier fuente

de zinc conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la presente invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, el zinc se proporciona como sulfato de zinc.

[00068] Cuando el yodo se encuentra presente en la leche para la etapa de crecimiento, puede estar presente en el intervalo de 0,2 a 41 $\mu\text{g}/\text{ración}$. En otra modalidad, el yodo puede estar presente en el intervalo de 5 a 15 $\mu\text{g}/\text{ración}$. Cualquier fuente de yodo conocida del estado de la técnica por tener usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones aquellas previamente reveladas para la práctica de la presente invención, puede ser apropiada para usar en la presente composición. En una modalidad, las fuentes de yodo para usar con la leche para la etapa de crecimiento incluyen yoduro de sodio, yoduro de potasio y cualesquiera combinaciones de los mismos.

[00069] En otra modalidad en donde la composición inventiva es una leche para la etapa de crecimiento formulada para niños entre las edades de 1 a 6 años, se pueden añadir vitaminas y minerales en cantidades e intervalos variables por ración. En una modalidad, una ración de la leche para la etapa de crecimiento puede contener entre cerca de 15% y cerca de 50% del Requerimiento Estimado Promedio (EAR) para niños entre las edades de 1 y 6 años para los siguientes nutrientes: vitamina E, vitamina K, niacina, ácido pantoténico, vitamina B₁₂, biotina, colina, potasio, magnesio, fósforo, cloro, cobre, selenio, flúor y cualesquiera combinaciones de los mismos. En una modalidad, una ración de la leche para la etapa de crecimiento puede contener entre cerca de 20% y cerca de 30% del EAR para niños entre las edades de 1 y 6 años para los siguientes nutrientes: vitamina E, vitamina K, niacina, ácido pantoténico, vitamina B₁₂, biotina, colina, potasio, magnesio, fósforo, cloro, cobre, selenio, flúor y cualesquiera combinaciones de los mismos. Cualquier fuente conocida de estos nutrientes que tienen usos nutricionales, que incluyen, pero sin limitaciones a los que aquí se revelan pueden ser apropiadas para usar en la composición.

[00070] La composición de la invención puede como opción contener otras sustancias que pueden tener un efecto beneficioso sobre el huésped como lactoferrina, nucleótidos, nucleósidos, inmunoglobulinas, equivalentes de CMP (citidina 5'-monofosfato, ácido libre), equivalentes de UMP (uridina 5'-monofosfato,

sal disódica), equivalentes de AMP (adenosina 5'- monofosfato, ácido libre), equivalentes de GMP (guanosina 5'-monofosfato, sal disódica) y combinaciones de los mismos.

[00071] En una modalidad de la invención, la composición nutricional puede contener uno o más probióticos. El término "probiótico" significa un microorganismo que ejerce un efecto beneficioso sobre la salud del huésped. Cualquier probiótico conocido del estado de la técnica puede ser aceptable en esta modalidad siempre y cuando alcance el resultado deseado. En una modalidad particular, se puede seleccionar el probiótico de entre especies de lactobacilos, *Lactobacillus rhamnosus* GG, especies de bifidobacterias, *Bifidobacterium longum* y *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12.

[00072] Si se incluye en la composición, la cantidad de probiótico puede variar entre cerca de 10^4 y cerca de 10^{10} unidades formadoras de colonias (ufc) por kg de peso corporal por día. En otra modalidad, la cantidad del probiótico puede variar entre cerca de 10^6 y cerca de 10^9 ufc por kg de peso corporal por día. Todavía en otra modalidad, la cantidad del probiótico puede ser de por lo menos cerca de 10^6 ufc por kg de peso corporal por día.

[00073] En una modalidad, el(los) probiótico(s) puede ser viable o no viable. Tal como se usa en este contexto, el término "viable", se refiere a microorganismos vivos. El término "no viable" o "probiótico no viable" significa microorganismos probióticos no vivos, sus componentes celulares y metabolitos de los mismos. Esos probióticos no viables pueden haber sido muertos por calor o inactivados de otra forma pero retienen la capacidad de influir favorablemente sobre la salud del huésped. Los probióticos útiles en la presente invención pueden ser naturales, sintéticos o desarrollados a través de la manipulación genética de los organismos, bien sea que dicha nueva fuente sea conocida en el presente o que se desarrolle en el futuro.

[00074] En otra modalidad de la invención, la composición nutricional puede contener uno o más prebióticos. El término "prebiótico" tal como se usa en este contexto se refiere a ingredientes indigeribles de los alimentos que ejercen beneficios para la salud del huésped. Esos beneficios para la salud pueden incluir, pero sin limitaciones, estimulación selectiva del crecimiento y/o actividad de una o

un número de bacterias beneficiosas del intestino, estimulación del crecimiento y/o actividad de microorganismos probióticos ingeridos, reducción selectiva de los patógenos del intestino e influencia favorable sobre el perfil de ácidos grasos de cadena corta del intestino. Cualquier prebiótico conocido del estado de la técnica será aceptable en esta modalidad siempre y cuando alcance el resultado deseado. Esos prebióticos pueden ser naturales, sintéticos, o desarrollados a través de la manipulación genética de organismos y/o plantas, bien sea que esa nueva fuente se conozca en el presente o se desarrolle en el futuro. Los prebióticos útiles para la presente invención pueden incluir oligosacáridos, polisacáridos y otros prebióticos que contienen fructosa, xilosa, soya, galactosa, glucosa y manosa. Más específicamente, los prebióticos útiles en la presente invención pueden incluir lactulosa, lactosacarosa, raffinosa, gluco-oligosacáridos, inulina, polidextrosa, polidextrosa en polvo, galacto-oligosacáridos, de galacto-oligosacáridos, fructo-oligosacáridos, isomalto-oligosacáridos, oligosacáridos de la soya, lactosacarosa, xilo-oligosacáridos, chito-oligosacáridos, mano-oligosacáridos, arabino-oligosacáridos, sialil-oligosacáridos, fuco-oligosacáridos y gentio-oligosacáridos.

[00075] En una modalidad, la cantidad total de prebióticos presente en la composición nutricional puede estar entre cerca de 1,0 g/L y cerca de 10,0 g/L de la composición. En otra modalidad, la cantidad total de prebióticos presente en la composición nutricional puede ser de entre cerca de 2,0 g/L y cerca de 8,0 g/L de la composición. Todavía en otra modalidad, la cantidad total de prebióticos presente en la composición nutricional puede ser de cerca de 4,0 g/L de la composición.

[00076] Si los galacto-oligosacáridos se usan como prebióticos, la cantidad de galacto-oligosacáridos en la composición nutricional puede, en una modalidad, estar dentro del intervalo de entre cerca de 1,0 g/L y cerca de 4,0 g/L. En otra modalidad, la cantidad de galacto-oligosacáridos en la composición nutricional puede ser de cerca de 2,0 g/L. Todavía en otra modalidad, la cantidad de galacto-oligosacáridos en la composición nutricional puede ser de cerca de 4,0 g/L. Si la polidextrosa se usa como prebiótico, la cantidad de polidextrosa en la composición nutricional puede, en una modalidad, estar dentro del intervalo de entre cerca de 1,0 g/L y cerca de 4,0 g/L. En otra modalidad, la cantidad de polidextrosa en la composición nutricional puede ser de cerca de 2,0 g/L. En una modalidad particular, los galacto-oligosacáridos y la polidextrosa se suplementan dentro de la

composición nutricional en una cantidad total de cerca de 4,0 g/L. En esta modalidad, la cantidad de galacto-oligosacáridos puede ser de cerca de 2,0 g/L y la cantidad de povidexrosa puede ser de cerca de 2,0 g/L.

[00077] Si los galacto-oligosacáridos se usan como prebiótico, la cantidad de galacto-oligosacáridos en la composición nutricional puede, en una modalidad, estar entre cerca de 0,1 mg/100 Kcal y cerca de 1,0 mg/100 Kcal. En otra modalidad, la cantidad de galacto-oligosacáridos en la composición nutricional puede estar entre cerca de 0,1 mg/100 Kcal y cerca de 0,5 mg/100 Kcal. Todavía en otra modalidad, la cantidad de galacto-oligosacáridos en la composición nutricional puede ser de cerca de 0,6 mg/100 Kcal. Si la povidexrosa se usa como prebiótico, la cantidad de povidexrosa en la composición nutricional puede, en una modalidad, estar dentro del intervalo de entre cerca de 0,1 mg/100 Kcal y cerca de 0,5 mg/100 Kcal. En otra modalidad, la cantidad de povidexrosa puede ser de cerca de 0,3 mg/100 Kcal. En una modalidad particular, los galacto-oligosacáridos y la povidexrosa se suplementan dentro de la composición nutricional en una cantidad total de cerca de 0,6 mg/100 Kcal. En esta modalidad, la cantidad de galacto-oligosacáridos puede ser de cerca de 0,3 mg/100 Kcal y la cantidad de povidexrosa puede ser de cerca de 0,3 mg/100 Kcal.

[00078] Todavía en otra modalidad de la presente invención, la formulación puede contener otros agentes activos como ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL). Los AGPICL apropiado incluyen, pero sin limitaciones, ácido α -linoleico, ácido γ -linoleico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentanoico (EPA), ácido araquidónico (ARA) y/o ácido docosahexaenoico (DHA). En una modalidad, la composición nutricional se suplementa con DHA. En otra modalidad, la composición nutricional se suplementa con ARA. Todavía en otra modalidad, la composición nutricional se suplementa tanto con DHA como con ARA.

[00079] En una modalidad, la composición nutricional se suplementa tanto con DHA como con ARA. En esta modalidad, la proporción en peso de ARA:DHA puede estar entre cerca de 1:3 y cerca de 9:1. En una modalidad de la presente invención, esta proporción es de entre cerca de 1:2 y cerca de 4:1. Todavía en otra modalidad, la proporción está entre cerca de 2:3 y cerca de 2:1. En una modalidad particular la proporción es de cerca de 2:1. En otra modalidad particular de la invención, la proporción es de cerca de 1:1,5. En otras modalidades, la

proporción es de cerca de 1:1,3. Todavía en otras modalidades, la proporción es de cerca de 1:1,9. En una modalidad particular, la proporción es de cerca de 1,5:1. En una modalidad adicional, la proporción es de cerca de 1,47:1.

[00080] En ciertas modalidades de la invención, el nivel de DHA se encuentra en el intervalo de cerca de 0,0% y 1,00% de ácidos grasos, por peso. El nivel de DHA puede ser de cerca de 0,32% por peso. En algunas modalidades, el nivel de DHA puede ser de cerca de 0,33% por peso. En otra modalidad, el nivel de DHA puede ser de cerca de 0,64% por peso. En otra modalidad, el nivel de DHA puede ser de cerca de 0,67% por peso. Todavía en otra modalidad, el nivel de DHA puede ser de cerca de 0,96% por peso. En una modalidad adicional, el nivel de DHA puede ser de cerca de 1,00% por peso.

[00081] Si se incluye, la cantidad de DHA en una modalidad de la presente invención típicamente se encuentra entre cerca de 3 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 150 mg por kg de peso corporal por día. En una modalidad de la invención, la cantidad está entre cerca de 6 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 100 mg por kg de peso corporal por día. En otra modalidad la cantidad está entre cerca de 10 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 60 mg por kg de peso corporal por día. Todavía en otra modalidad la cantidad está entre cerca de 15 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 30 mg por kg de peso corporal por día.

[00082] Si se incluye, la cantidad de DHA en la composición nutricional puede variar entre cerca de 5 mg/100 kcal y cerca de 80 mg/100 kcal. En una modalidad de la presente invención, DHA varía de entre cerca de 10 mg/100 kcal y cerca de 50 mg/100 kcal; y en otra modalidad, entre cerca de 15 mg/100 kcal y cerca de 20 mg/100 kcal. En una modalidad particular de la presente invención, la cantidad de DHA es de cerca de 17 mg/100 kcal.

[00083] En modalidades de la invención, el nivel de ARA se encuentra en el intervalo de 0,0% y 0,67% de ácidos grasos, por peso. En otra modalidad, el nivel de ARA puede ser de cerca de 0,67% por peso. En otra modalidad, el nivel de ARA puede ser de cerca de 0,5% por peso. Todavía en otra modalidad, el nivel de DHA puede estar en el intervalo de cerca de 0,47% y 0,48% por peso.

[00084] Si se incluye, la cantidad de ARA en una modalidad de la presente invención típicamente se encuentra entre cerca de 5 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 150 mg por kg de peso corporal por día. En una modalidad de la presente invención, la cantidad varía de entre cerca de 10 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 120 mg por kg de peso corporal por día. En otra modalidad, la cantidad varía de entre cerca de 15 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 90 mg por kg de peso corporal por día. Todavía en otra modalidad, la cantidad varía de entre cerca de 20 mg por kg de peso corporal por día y cerca de 60 mg por kg de peso corporal por día.

[00085] Si se incluye, la cantidad de ARA en la composición nutricional puede variar entre cerca de 10 mg/100 kcal y cerca de 100 mg/100 kcal. En una modalidad de la presente invención, la cantidad de ARA varía de entre cerca de 15 mg/100 kcal y cerca de 70 mg/100 kcal. En otra modalidad, la cantidad de ARA varía de entre cerca de 20 mg/100 kcal y cerca de 40 mg/100 kcal. En una modalidad particular de la presente invención, la cantidad de ARA es cerca de 25 mg/100 kcal.

[00086] Si se incluye, la composición nutricional se puede suplementar con aceites que contienen DHA y ARA usando técnicas estándar conocidas del estado de la técnica. Por ejemplo, se pueden añadir DHA y ARA al sucedáneo de la leche materna reemplazando una cantidad equivalente de un aceite, como aceite de girasol alto en ácido oleico, normalmente presente en el sucedáneo de la leche materna. En otro ejemplo, los aceites que contienen DHA y ARA se pueden añadir al sucedáneo de la leche materna reemplazando una cantidad equivalente del resto de la mezcla total de grasas normalmente presente en el sucedáneo de la leche materna sin DHA y ARA.

[00087] Si se utiliza, la fuente de DHA y ARA puede ser cualquier fuente conocido del estado de la técnica como aceite marino, aceite de pescado, aceite de célula única, lípidos de la yema de huevo y lípidos cerebrales. En algunas modalidades, el DHA y el ARA se obtienen del aceite de célula única Martek, DHASCO®, o de variaciones del mismo. El DHA y el ARA pueden estar en forma natural, siempre y cuando el resto de la fuente de AGPICL no se traduzca en efectos nocivos sustanciales para el bebé. Como alternativa, el DHA y el ARA se pueden usar en forma refinada.

[00088] En una modalidad de la presente invención, las fuentes de DHA y ARA son aceites de célula única como se enseña en las patentes estadounidenses Nos. 5.374.567; 5.550.156; y 5.397.591, cuyas revelaciones se incorporan a la presente en su integridad mediante referencia. Sin embargo, la presente invención no está limitada a esos aceites.

[00089] En una modalidad, una fuente de AGPICL que contiene EPA se usa en la composición nutricional. En otra modalidad, una fuente de AGPICL que está sustancialmente libre de EPA se usa en la composición nutricional. Por ejemplo, en una modalidad de la presente invención, la composición nutricional contiene menos de cerca de 16 mg de EPA/100 kcal. En otra modalidad, la composición nutricional contiene menos de cerca de 10 mg de EPA/100 kcal. Todavía en otra modalidad, la composición nutricional contiene menos de cerca de 5 mg de EPA/100 kcal. Otra modalidad de la invención incluye una composición nutricional que está libre incluso de trazas de EPA.

[00090] La composición nutricional de la invención también puede contener emulsionantes. Algunos ejemplos de emulsionantes apropiados incluyen, pero sin limitaciones, lecitina (p.ej., del huevo o la soya), y/o mono- y di-glicéridos y mezclas de los mismos. Otros emulsionantes serán fácilmente aparentes para la persona medianamente versada en la técnica y la selección de emulsionante(s) apropiado(s) dependerá, en parte, de la formulación y el producto final.

[00091] La composición nutricional de la invención como opción puede contener uno o más estabilizadores. Los estabilizadores adecuados para usar en la composición nutricional de la presente invención, incluyen, pero sin limitaciones, goma arábica, goma de ghatti, goma de karaya, goma de tragacanto, agar, furcellaran, goma guar, goma gelán, goma de algarrobo, pectina, pectina baja en metoxilo, gelatina, celulosa microcristalina, CMC (carboximetilcelulosa de sodio), metilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, DATEM (ésteres del ácido diactil tartárico de mono- y di-glicéridos), dextrano, carragenina y mezclas de los mismos.

[00092] La composición nutricional de la presente invención puede incluir opcionalmente uno o más preservativos que también se pueden añadir para

23

prolongar la vida útil del producto. Los preservativos apropiado incluyen, pero sin limitaciones, sorbato de potasio, sorbato de sodio, benzoato de potasio, benzoato de sodio, EDTA disódico de calcio y mezclas de los mismos.

[00093] La composición nutricional de la presente invención puede incluir opcionalmente uno o más de los siguientes agentes saborizantes, que incluyen, pero sin limitaciones, extractos con sabor, aceites volátiles, sabores de cacao o chocolate, vainilla o extracto de vainilla, sabor a mantequilla de maní, miel, boronas de galleta o cualquier saborizante comercialmente disponible. Otros ejemplos no limitantes de agentes saborizantes útiles en la composición nutricional de la presente invención incluyen, pero sin limitaciones, extracto puro de anís, extracto imitación de banano, extracto imitación de cereza, extracto de chocolate, extracto puro de limón, extracto puro de naranja, extracto puro de yerbabuena, extracto imitación de piña, extracto imitación de ron, extracto imitación de fresa; o aceites volátiles, como aceite balsámico, aceite de laurel, aceite de bergamota, aceite de madera de cedro, aceite de cereza, aceite de canela, aceite de clavo, o aceite de yerbabuena; jarabe de caramelo, caramelo blando y mezclas de los mismos. Las cantidades de agente saborizante pueden variar en gran medida dependiendo del agente saborizante empleado. El tipo y la cantidad de agente saborizante empleado se pueden seleccionar como es conocido del estado de la técnica.

[00094] En una modalidad particular de la invención, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está entre cerca de 0,0150 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,1000 (pg/ μ g) ppm. En otra modalidad, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está entre cerca de 0,0225 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0750 (pg/ μ g) ppm. Todavía en otra modalidad, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está entre cerca de 0,0300 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0600 (pg/ μ g) ppm. En una modalidad particular, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está cerca de 0,0340 (pg/ μ g) ppm.

[00095] En una modalidad particular de la invención, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está entre cerca de 2500 pg/mL y cerca de 10,000 pg/mL composición. En otra modalidad, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está entre cerca de 3000 pg/mL y cerca de 8000 pg/mL. Todavía en otra modalidad, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está entre cerca de 4000

pg/mL y cerca de 6000 pg/mL. En una modalidad particular, el nivel de TGF- β en la composición inventiva está cerca de 5000 pg/mL.

[00096] En una modalidad, el nivel de TGF- β 1 en la composición inventiva está entre cerca de 0,0001 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0075 (pg/ μ g) ppm. En otra modalidad, el nivel de TGF- β 1 en la composición inventiva está entre cerca de 0,0010 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0050 (pg/ μ g) ppm. Todavía en otra modalidad, el nivel de TGF- β 1 en la composición inventiva está entre cerca de 0,0020 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0035 (pg/ μ g) ppm. Todavía en otra modalidad, el nivel de TGF- β 1 en la composición inventiva está cerca de 0,0030 (pg/ μ g) ppm.

[00097] En una modalidad, el nivel de TGF- β 2 en la composición inventiva está entre cerca de 0,0150 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0750 (pg/ μ g) ppm. En otra modalidad, el nivel de TGF- β 2 en la composición inventiva está entre cerca de 0,0250 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0500 (pg/ μ g) ppm. Todavía en otra modalidad, el nivel de TGF- β 2 en la composición inventiva está entre cerca de 0,0300 (pg/ μ g) ppm y cerca de 0,0400 (pg/ μ g) ppm. Todavía en otra modalidad, el nivel de TGF- β 2 en la composición inventiva está cerca de 0,0320 (pg/ μ g) ppm.

[00098] En una modalidad, la proporción de TGF- β 1:TGF- β 2 en la composición inventiva se encuentra en el intervalo de cerca de 1:1 y cerca de 1:20. En otra modalidad, la proporción de TGF- β 1:TGF- β 2 en la composición inventiva se encuentra en el intervalo de cerca de 1:5 y cerca de 1:15. Todavía en otra modalidad, la proporción de TGF- β 1:TGF- β 2 en la composición inventiva se encuentra en el intervalo de cerca de 1:8 y cerca de 1:13. En una modalidad particular, la proporción de TGF- β 1:TGF- β 2 en la composición inventiva está cerca de 1:1.

[00099] En una modalidad, la bioactividad de TGF- β dentro de la composición inventiva está entre cerca de 500 ng Eq/100 kcal y cerca de 5000 ng Eq/100 kcal. En otra modalidad, la bioactividad de TGF- β dentro de la composición inventiva está entre cerca de 750 ng Eq/100 kcal y cerca de 3000 ng Eq/100 kcal. Todavía en otra modalidad, la bioactividad de TGF- β dentro de la composición inventiva está entre cerca de 800 ng Eq/100 kcal y cerca de 2500 ng Eq/100 kcal. En una modalidad, la bioactividad es cerca de 860 ng Eq/100 kcal. En otra modalidad, la

36

bioactividad es cerca de 1700 ng Eq/100 kcal. En otra modalidad, la bioactividad es cerca de 1200 ng Eq/100 kcal.

[000100] Como alternativa, la bioactividad de TGF- β en la composición inventiva se puede definir en términos de IC₅₀ en una prueba de inhibición del crecimiento de células HT-2. En una modalidad, la bioactividad de la composición comprende un IC₅₀ de entre cerca de 1,1 mg/mL y cerca de 5,0 mg/mL. En otra modalidad, la bioactividad de la composición comprende un IC₅₀ de entre cerca de 1,2 mg/mL y cerca de 3,0 mg/mL. Todavía en otra modalidad, la bioactividad de la composición comprende un IC₅₀ de entre cerca de 1,3 mg/mL y cerca de 3,0 mg/mL. Todavía en otra modalidad, la bioactividad de la composición comprende un IC₅₀ de entre cerca de 1,3 mg/mL y cerca de 2,0 mg/mL. En una modalidad, la bioactividad de la composición comprende un IC₅₀ de cerca de 1,5 mg/mL.

[000101] Los siguientes ejemplos describen diversas modalidades de la presente invención. Otras modalidades dentro del alcance de las reivindicaciones aquí consignadas serán aparentes para la persona medianamente versada en la técnica a partir de la consideración de la especificación o práctica de la invención como aquí se revela. Se pretende que la especificación, junto con los ejemplos, se considere como meramente ejemplar, estando el espíritu y el alcance de la invención indicados por las reivindicaciones que siguen a los ejemplos. En los ejemplos, todos los porcentajes se dan con base en el peso a menos que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

[000102] Este ejemplo ilustra una modalidad del método de la invención. En este ejemplo, los ingredientes estipulados en la Tabla 3 se entremezclaron.

Tabla 3. Ingredientes del producto nutricional

Ingrediente	Kg por 10.000 L
Concentrado de proteínas del suero, 35% proteínas, Super Sack	198,360
Mezcla de grasas a granel (aceite de palmoleína, aceite de coco, aceite de soya, aceite de girasol alto en ácido	340,059

39

oleico	
Leche descremada en polvo, calor medio, secada por aspersión	199,240
Lactosa	550,000
Aceite de ácido araquidónico de célula única y mezcla de aceite docosahexahenoico	9,365
Citrato de potasio	7,797
Mono y diglicéridos	7,233
Premezcla seca de vitaminas	3,959
Concentrado de lecitina	3,694
Carbonato de calcio	3,680
Carragenina	2,826
Cloruro de calcio dihidratado	2,650
Cloruro de sodio	1,230
Cloruro de colina	1,018
Fosfato de calcio tribásico ultrafino	0,879
Premezcla de nucleótidos	0,696
Sulfato ferroso heptahidratado	0,693
Citrato de sodio dihidratado granular	0,455
Premezcla de vitaminas A, D, E, K	0,324
Premezcla de minerales traza / ultra-traza	0,304
Agua, desfluorinada	8.984,838

[000103] La mezcla entonces se sometió a inyección directa de vapor a 73°C durante 15 a 30 segundos. En lo sucesivo, la mezcla se homogenizó a 55°C a 65°C durante 5 a 15 segundos. Por último, la mezcla se replicó a 141°C a 145°C durante 3 a 5 segundos. La mezcla entonces se empacó y selló asépticamente.

Ejemplo 2

[000104] Este ejemplo ilustra una modalidad de un sucedáneo en polvo de la leche materna para bebé de la presente invención.

40

Tabla 4. Ingredientes

Ingrediente	Cantidad por 100 kg
Lactosa, molienda A	35,119 kg
Aceite de palmoleína	12,264 kg
Aceite de coco	5,451 kg
Aceite de soya	5,451 kg
Aceite de girasol alto en ácido oleico	4,088 kg
Leche descremada seca, calor medio, secada por aspersión	14,667 kg
Concentrado de proteínas del suero, 35% de proteínas, Super Sack	14,667 kg
Jarabe de galacto-oligosacáridos (77% sólidos, 44% fibra)	3,477 kg
Polvo de povidexrosa (96% sólidos totales, 96% carbohidratos, 86% fibra)	1,777 kg
Gluconato de calcio monohidratado	1,606 kg
Aceite de célula única con ácido araquidónico	0,347 kg
Aceite de célula única con ácido docosahexaenoico	0,238 kg
Bitartrato de colina	0,228 kg
Cloruro de potasio	0,198 kg
Cloruro de sodio	24,780 g
Óxido de magnesio, ligero	22,790 g
L-carnitina	9,910 g
Ácido ascórbico	156,678 g
Inositol	39,887 g
Sólidos de jarabe de maíz	35,478 g
Taurina	33,875 g
Vitamina E seca, acetato de tocoferilo 50%	25,279 g
Palmitato de vitamina A, perlas secas, CW dispersable, 250	7,871 g
Niacinamida	6,475 g
Vitamina K1 seca Fitonadiona USP en polvo 1%	5,454 g
Pantotenato de calcio	3,299 g
Vitamina B ₁₂ , 0,1% en almidón	2,122 g

Ingrediente	Cantidad por 100 kg
Biotina, trituración, 1%	1,608 g
Vitamina D ₃ , polvo	0,969 g
Riboflavina	0,755 g
Clorhidrato de tiamina	0,601 g
Clorhidrato de piridoxina	0,518 g
Ácido fólico	0,122 g
Sólidos de jarabe de maíz	192,187 g
Sulfato ferroso heptahidratado	49,600 g
Ácido ascórbico	6,213 g
Maltodextrina	146,096 g
Citidina 5'-monofosfato, ácido libre	11,604 g
Uridina 5'-monofosfato, sal disódica	3,419 g
Adenosina 5'-monofosfato, ácido libre	2,711 g
Guanosina 5'-monofosfato, sal disódica	2,170 g
Lactosa, molienda A	138,017 g
Sulfato de zinc monohidratado	16,422 g
Sólidos de jarabe de maíz	3,616 g
Selenito de sodio anhidro	0,018 g
Sulfato cúprico en polvo (CuSO ₄ · 5H ₂ O)	1,688 g
Sulfato de manganeso monohidratado	0,239 g

Tabla 5. Análisis inmediato

	Gramos por 100 g	Gramos por 100 mL a dilución normal	Distribución calórica
Proteínas	10,84	1,47	8,50
Grasas	28,57	3,89	50,67
Carbohidratos	54,87	7,46	40,83
Cenizas	2,70	0,37	
Humedad	3,02	89,9	
Calorías	508	69,1	

Tabla 6. Nutrientes

Nutriente	Cantidades por 100 calorías
Calorías	100
Proteínas, g	2,1
Grasas, g	5,6
Carbohidratos, g	10,6
Cenizas, g	0,6
Agua, mL (dilución normal)	133
Ácido linoleico, mg	900
Ácido α -linolénico, mg	85
Ácido araquidónico, mg	25
Ácido docosahexaenoico, mg	17
Vitamina A, UI	300
Vitamina D, UI	60
Vitamina E, UI	2
Vitamina K, μ g	8
Tiamina, μ g	80
Riboflavina, μ g	140
Vitamina B ₆ , μ g	60
Vitamina B ₁₂ , μ g	0,3
Niacina, μ g	1000
Ácido fólico, μ g	16
Ácido pantoténico, μ g	500
Biotina, μ g	3
Vitamina C, μ g	12
Colina, mg	24
Inositol, mg	6
Taurina, mg	6
Carnitina, mg	2
Calcio, mg	78
Fósforo, mg	43
Magnesio, mg	8
Hierro, mg	1,8

3
✓

Nutriente	Cantidades por 100 calorías
Zinc, mg	1
Manganeso, µg	15
Cobre, µg	75
Yodo, µg	10
Sodio, mg	27
Potasio, mg	108
Cloro, mg	63
Selenio, µg	2,8
Polidextrosa	0,3
Galacto-oligosacáridos	0,3
Equivalentes AMP, mg	0,5
Equivalentes CMP, mg	2,5
Equivalentes GMP, mg	0,3
Equivalentes UMP, mg	0,9
Equivalentes de nucleótidos, mg	4,2

[000105] Para preparar 1 litro de producto a la dilución estándar (20 kcal/onza líquida (28,4 mL)), se mezclaron 136 gramos de polvo con 895,2 gramos de agua. Para preparar 1,136 L de producto a la dilución estándar, se mezclaron 128,7 gramos de polvo con 847,2 gramos de agua.

[000106] Luego de la reconstitución, el sucedáneo de la leche materna para bebé descrito en este ejemplo contiene aproximadamente 2 g/L de galacto-oligosacáridos y 2 g/L de polidextrosa. El sucedáneo de la leche materna para bebé tiene un nivel de ARA de 25 mg/100 kcal. El sucedáneo de la leche materna contiene 5,6 g de grasa/100 kcal, para alcanzar un contenido de grasa que es similar al de la leche humana. El sucedáneo de la leche materna además tiene un bajo poder amortiguador.

[000107] Todos los ajustes del pH con respecto a este sucedáneo de la leche materna para bebé se hicieron con soluciones de hidróxido de potasio. La densidad del sucedáneo de la leche materna es de 1,03117.

Ejemplo 3

[000108] Este ejemplo ilustra otra modalidad de un sucedáneo en polvo de la leche materna para bebé de la presente invención.

Tabla 7. Ingredientes

Ingrediente	Cantidad por 100 kg
Lactosa, molienda A	34,277 kg
Aceite de palmoleína	12,267 kg
Aceite de coco	5,452 kg
Aceite de soya	5,452 kg
Aceite de girasol alto en ácido oleico	4,089 kg
Leche descremada seca, calor medio, secada por aspersión	14,670 kg
Concentrado de proteínas del suero, 35% de proteínas, Super Sack	14,670 kg
Jarabe de galacto-oligosacáridos (77% sólidos, 44% fibra)	6,840 kg
Gluconato de calcio monohidratado	1,606 kg
Aceite de célula única con ácido araquidónico	0,347 kg
Aceite de célula única con ácido docosahexaenoico	0,238 kg
Bitartrato de colina	0,228 kg
Cloruro de potasio	0,198 kg
Cloruro de sodio	24,780 g
Óxido de magnesio, ligero	22,794 g
L-carnitina	9,911 g
Ácido ascórbico	146,436 g
Inositol	37,278 g
Sólidos de jarabe de maíz	33,159 g
Taurina	31,659 g
Vitamina E seca, acetato de tocoferilo 50%	23,625 g
Palmitato de vitamina A, perlas secas, CW dispersable, 250	7,356 g
Niacinamida	6,051 g

Ingrediente	Cantidad por 100 kg
Vitamina K1 seca Fitonadiona USP en polvo 1%	5,097 g
Pantotenato de calcio	3,084 g
Vitamina B ₁₂ , 0,1% en almidón	1,983 g
Biotina, trituración, 1%	1,503 g
Vitamina D ₃ , polvo	0,906 g
Riboflavina	0,705 g
Clorhidrato de tiamina	0,561 g
Clorhidrato de piridoxina	0,483 g
Ácido fólico	0,114 g
Sólidos de jarabe de maíz	192,187 g
Sulfato ferroso heptahidratado	49,600 g
Ácido ascórbico	6,213 g
Maltodextrina	146,096 g
Citidina 5'-monofosfato, ácido libre	11,604 g
Uridina 5'-monofosfato, sal disódica	3,419 g
Adenosina 5'-monofosfato, ácido libre	2,711 g
Guanosina 5'-monofosfato, sal disódica	2,170 g
Lactosa, molienda A	138,017 g
Sulfato de zinc monohidratado	16,422 g
Sólidos de jarabe de maíz	3,616 g
Selenito de sodio anhidro	0,018 g
Sulfato cúprico en polvo (CuSO ₄ · 5H ₂ O)	1,688 g
Sulfato de manganeso monohidratado	0,239 g

Tabla 8. Análisis inmediato

	Gramos por 100 g	Gramos por 100 mL a dilución normal	Distribución calórica
Proteínas	10,84	1,47	8,34
Grasas	28,57	3,89	49,50
Carbohidratos	54,87	7,46	42,16
Cenizas	2,70	0,37	

Humedad	3,02	89,9	
Calorías	510	69,4	

Tabla 9. Nutrientes

Nutriente	Cantidades por 100 calorías
Calorías	100
Proteínas, g	2,1
Grasas, g	5,6
Carbohidratos, g	10,6
Cenizas, g	0,6
Agua, mL (dilución normal)	133
Ácido linoleico, mg	900
Ácido α-linolénico, mg	85
Ácido araquidónico, mg	25
Ácido docosahexaenoico, mg	17
Vitamina A, UI	300
Vitamina D, UI	60
Vitamina E, UI	2
Vitamina K, µg	8
Tiamina, µg	80
Riboflavina, µg	140
Vitamina B ₆ , µg	60
Vitamina B ₁₂ , µg	0,3
Niacina, µg	1000
Ácido fólico, µg	16
Ácido pantoténico, µg	500
Biotina, µg	3
Vitamina C, µg	12
Colina, mg	24
Inositol, mg	6
Taurina, mg	6
Carnitina, mg	2
Calcio, mg	78
Fósforo, mg	43

27

Nutriente	Cantidades por 100 calorías
Magnesio, mg	8
Hierro, mg	1,8
Zinc, mg	1
Manganeso, µg	15
Cobre, µg	75
Yodo, µg	10
Sodio, mg	27
Potasio, mg	108
Cloro, mg	63
Selenio, µg	2,8
Galacto-oligosacáridos	0,6
Equivalentes AMP, mg	0,5
Equivalentes CMP, mg	2,5
Equivalentes GMP, mg	0,3
Equivalentes UMP, mg	0,9
Equivalentes de nucleótidos, mg	4,2

[000109] Para preparar 1 litro de producto a la dilución estándar (20 kcal/onza líquida (28,4 mL)), se mezclaron 136 gramos de polvo con 895,2 gramos de agua. Para preparar 1,136 L de producto a la dilución estándar, se mezclaron 128,7 gramos de polvo con 847,2 gramos de agua.

[000110] Luego de la reconstitución, el sucedáneo de la leche materna para bebé descrito en este ejemplo contiene aproximadamente 4 g/L de galacto-oligosacáridos y un nivel de ARA de 25 mg/100 kcal. El sucedáneo de la leche materna contiene 5,6 g de grasa/100 kcal, para alcanzar un contenido de grasa que es similar al de la leche humana. El sucedáneo de la leche materna además tiene un bajo poder amortiguador.

[000111] Todos los ajustes del pH con respecto a este sucedáneo de la leche materna para bebé se hicieron con soluciones de hidróxido de potasio. La densidad del sucedáneo de la leche materna es 1,03117.

Ejemplo 4

[000112] La Figura 2 ilustra una comparación del procesamiento estándar con el proceso inventivo y su efecto sobre la bioactividad del TGF- β . El proceso inventivo está indicado en la figura por el término "NP", que significa nuevo proceso. El proceso estándar está indicado en la figura por el término "OP", que significa proceso antiguo. La bioactividad relativa de la muestra usando técnicas estándar de procesamiento fue de cerca de 7000. La bioactividad relativa de la muestra usando el método de la invención fue de cerca de 36.000. Como se puede observar, esto supone un incremento de la bioactividad de TGF- β de cerca de 414%. Además, la bioactividad de la muestra usando el proceso inventivo fue casi equivalente a la bioactividad suscitada por 100 pg/mL de TGF- β humano recombinante.

[000113] El método del experimento que se ilustra en la Figura 2 fue un bioanálisis de fosfatasa alcalina. Se sabe que el TGF- β induce vías de señales inmunológicas en las células, las cuales se pueden medir con la fosfatasa alcalina secretoria. La supresión de la actividad del TGF- β usando un inhibidor reduce la fosfatasa alcalina secretoria y su actividad. Esto muestra que la actividad observada es específica del TGF- β . Como se muestra en la Figura 2, el símbolo "+" representa al inhibidor. El uso del inhibidor en todas las muestras activas indica que la actividad es específica del TGF- β .

[000114] Todas las referencias citadas en la presente especificación, que incluyen sin limitación, todos los artículos, publicaciones, patentes, solicitudes de patente, presentaciones, textos, informes, manuscritos, folletos, libros, publicaciones en internet, artículos de revista, periódicos y similares, se incorporan a la presente mediante referencia dentro de la presente especificación en su integridad. La discusión de las referencias aquí mencionadas tiene por objeto únicamente resumir las aseveraciones hechas por sus autores y no se admite que alguna referencia constituya antecedente del estado de la técnica. Los solicitantes se reservan el derecho de controvertir la exactitud y pertinencia de las referencias citadas.

[000115] Aunque las modalidades preferidas de la invención han sido descritas usando términos, dispositivos y métodos específicos, tal descripción tiene únicamente propósitos ilustrativos. Los términos empleados son de descripción más que de limitación. Se entenderá que la persona medianamente versada en la

técnica puede hacer cambios y variaciones sin apartarse del espíritu o el alcance de la presente invención, los cuales quedan estipulados en las siguientes reivindicaciones. Además, se entenderá que algunos aspectos de las diversas modalidades se pueden intercambiar en todo o en parte. Por ejemplo, aunque se han ejemplificado métodos para la producción de un suplemento nutricional líquido estéril comercial de acuerdo con esos métodos, se contemplan otros usos. En consecuencia, el espíritu y el alcance de las reivindicaciones anexas no deberán limitarse a la descripción de las versiones preferidas aquí contenidas.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

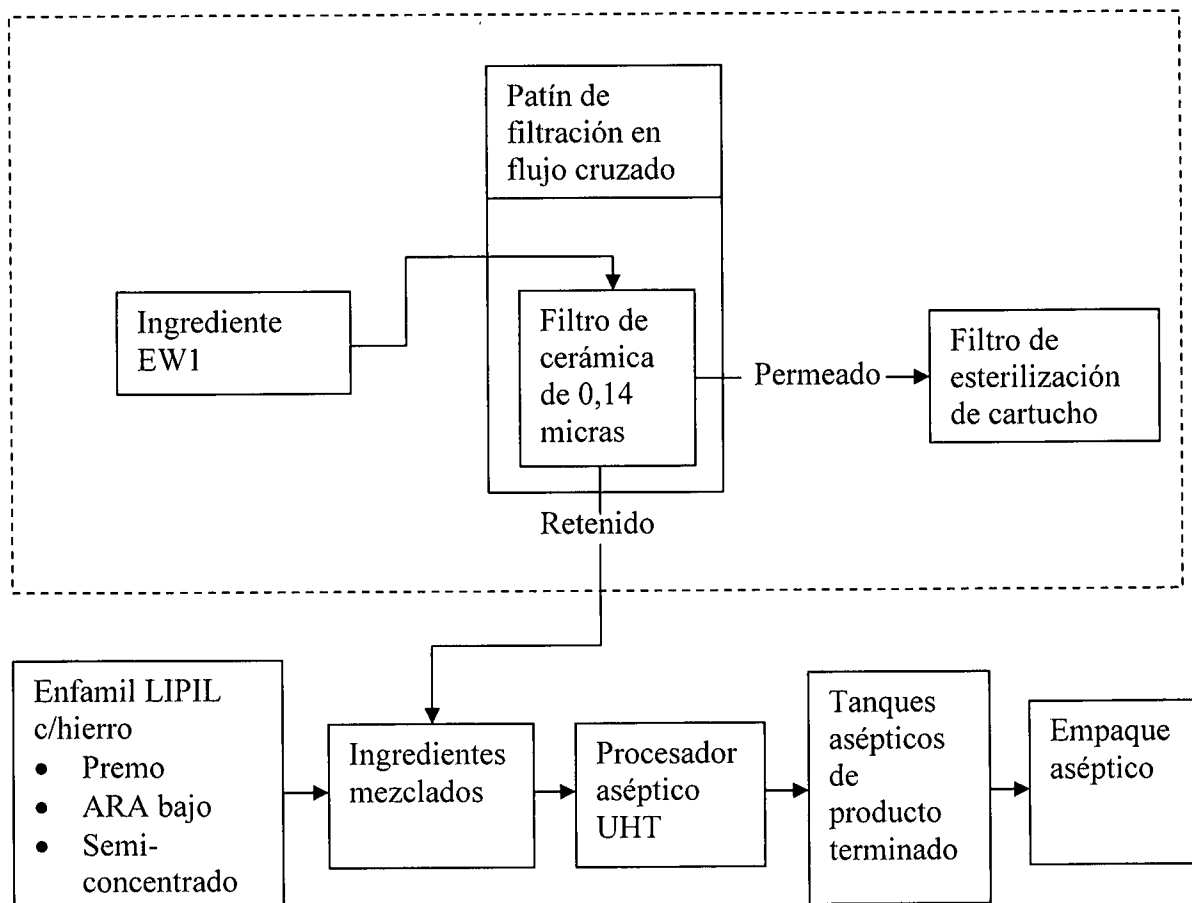
1. Un método para preparar un producto nutricional líquido que retiene la bioactividad de TGF- β , el cual método que comprende:
 - a. seleccionar uno o más ingredientes proteínicos que han sido sometidos a una carga de calor que comprende calor medio o menos;
 - b. combinar los ingredientes proteínicos con uno o más componentes adicionales del producto nutricional líquido para formar una lechada;
 - c. someter la lechada a una presión de entre cerca de 17,23 MPa y cerca de 24,1 MPa a una temperatura de entre cerca de 55°C y cerca de 65°C durante cerca de 5 y cerca de 20 segundos;
 - d. someter la lechada a una temperatura de entre cerca de 135°C y cerca de 150°C durante cerca de 1,5 y cerca de 15 segundos; y
 - e. enfriar la lechada a una temperatura de menos de cerca de 8°C en cerca de 30 minutos o menos.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la carga de calor comprende calor bajo.
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente proteínico comprende leche descremada en polvo.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la leche descremada en polvo tiene un nivel de nitrógeno de las proteínas no desnaturalizadas del suero de por lo menos cerca de 1,5 mg/g.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente proteínico comprende una fuente de proteínas del suero en polvo.
6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la fuente de proteínas del suero en polvo es seleccionada de entre el grupo compuesto por suero dulce, suero desmineralizado, concentrado de proteínas del suero, aislado de proteínas del suero y combinaciones de los mismos.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde las proteínas del suero en polvo tienen un nivel de nitrógeno de las proteínas no desnaturalizadas del suero de por lo menos cerca de 6,0 mg/g.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente proteínico comprende una fuente de caseína y una fuente de proteínas del suero.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa (c) se lleva a cabo a una presión de cerca de 20,7 MPa y una temperatura en el intervalo de cerca de 55°C y cerca de 65°C durante cerca de 5 a 20 segundos.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la etapa (d) se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de cerca de 141°C y cerca de 145°C durante cerca de 1,5 y cerca de 15 segundos.
11. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende el llenado aséptico de la lechada enfriada dentro del recipiente deseado.

RESUMEN

La presente invención va dirigida a un método de procesamiento y a la selección de ingredientes que retengan los niveles, la bioactividad, y/o la biodisponibilidad del TGF- β en un producto nutricional líquido.

Figura 1.



54

Figura 2

Bioanálisis *in vitro*

Eje vertical Actividad relativa
Eje horizontal * Muestras de polvo + Inhibidor
Convenciones EW1B * 4-6 ng/mL
 Fórmula con proteína completamente hidrolizada
 Ninguno Refort/OP Enfamin
 2-4 ng/mL UHT/NP
 Medios
 TGF- β recombinante

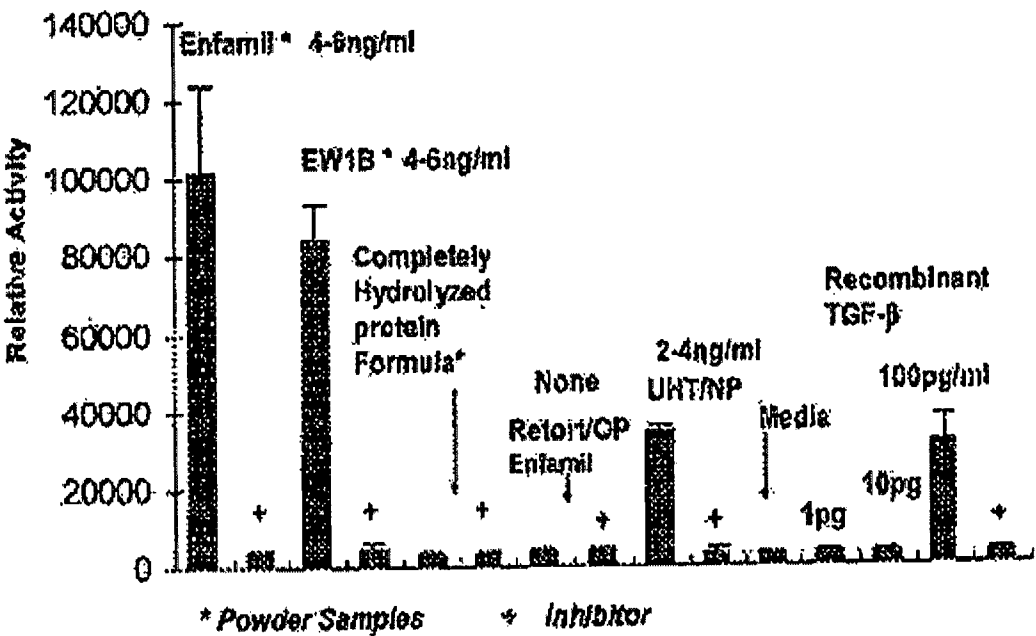


Figure 1.

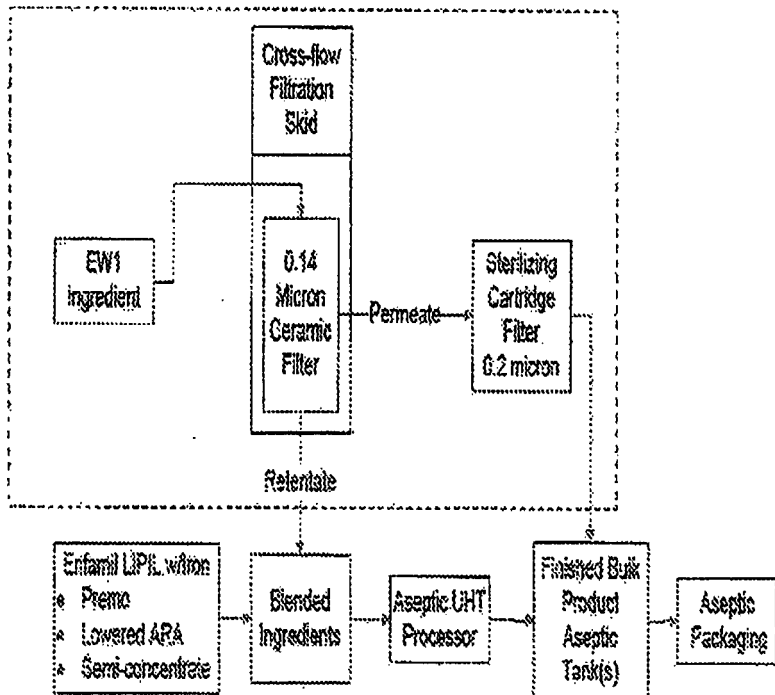
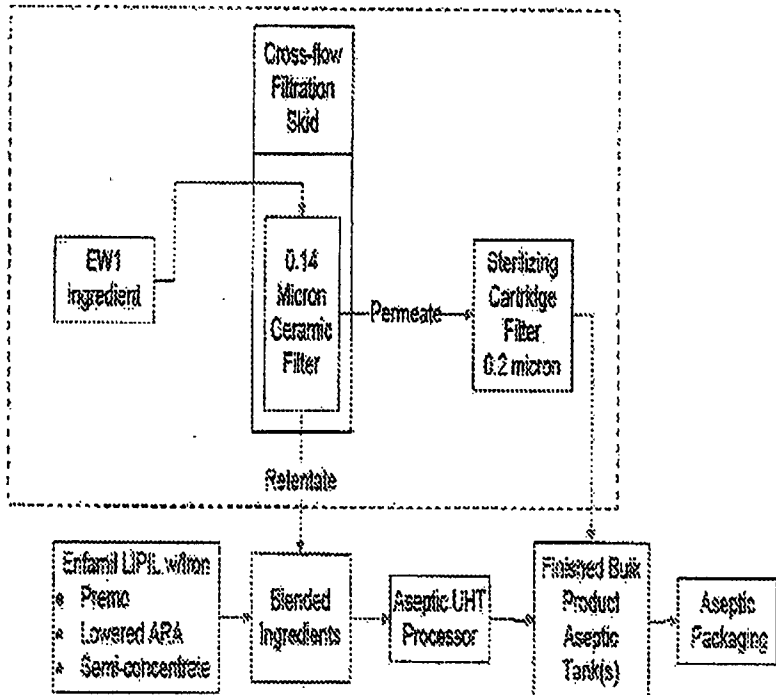


Figure 1.





No. 11-041153- -00000-0000

Fecha: 2011-04-04 15:31:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 55

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	11 041153
	Solicitud internacional	PCT/US2009/61783
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	E 0 9 7 0 8

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

15 JUN. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GRAU GERMAN
Apoderado(a) y/o Representante de
MEAD JOHNSON NUTRITION COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	11 041153
	Solicitud internacional	PCT/US2009/61783
	Fecha inicio fase nacional	24/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	009709

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 17 JUN 2011
adpa11